

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI LÖSEMİ VE LENFOMALARINDA GEÇ ENDOKRİN YAN
ETKİLERDEN TİROİD İŞLEV BOZUKLUKLARI**

Dr.Esra DEVECİOĞLU

(UZMANLIK TEZİ)

(Tez danışmanı: Prof. Dr. H.Nurçin SAKA)

İstanbul-2010

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI LÖSEMİ VE LENFOMALARINDA GEÇ ENDOKRİN YAN
ETKİLERDEN TİROİD İŞLEV BOZUKLUKLARI**

Dr.Esra DEVECİOĞLU

(UZMANLIK TEZİ)

(Tez danışmanı: Prof. Dr. H.Nurçin SAKA)

İstanbul-2010

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman bilgi ve deneyiminden yararlandığım, destek ve yardımını gördüğüm Anabilim Dalı Başkanımız Sayın *Prof. Dr. Ömer Devecioğlu'na*,

Desteğini her zaman hissettiğim, tezimin hazırlanma aşamasında her daim bana yol gösteren Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Büyüme-Gelişme ve Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim üyesi, saygıdeğer tez danışmanım *Prof. Dr. Hatice Nurçin Saka'ya*,

Uzman olmak için aşılması gereken bu uzun ve zor yolda öğretmekten yorulmayan, her daim desteklerini hissettiğim *tüm değerli öğretim üyelerine*,

Birlikte hem yorucu hem güzel saatleri paylaştığım, çalışırken ve tezimi hazırlarken yanımda olmalarından keyif aldığım *sevgili asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma*,

Arşivlerde beni kaybolmaktan kurtaran Çocuk Büyüme-Gelişme ve Endokrinoloji Bilim Dalı ile Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı *sekreterlerine*,

Uzmanlık eğitimim boyunca kocaman bir ailenin parçasıymışım gibi hissettiren tüm *Çocuk Kliniği çalışanlarına*

Tezime katılan tüm *çocuklara*,

Tüm eğitimim ve asistanlığım boyunca beni koşulsuz destekleyen, zorluklarla karşılaştığımda cesaretlendiren ve hep ileriye bakmamı sağlayan, sevgilerini daima hissettiğim *annem Gülten, babam Ömer ve kardeşim Serhat'a*

Sonsuz teşekkürlerimle

Dr.Esra Devecioğlu

Eylül,2010, İstanbul

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	IV
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET	VIII
SUMMARY	X
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 AKUT LÖSEMİLER	3
2.1.1 Epidemiyoloji ve patogenez.....	3
2.1.2 Sınıflama	3
2.1.3 Klinik bulgular.....	7
2.1.4 Tanısal yaklaşım	8
2.1.5 Prognoz	8
2.1.6 Tedavi.....	10
2.2 LENFOMALAR.....	12
2.2.1 Epidemiyoloji ve Patogenez.....	12
2.2.2 Patoloji ve sınıflama.....	13
2.2.3 Klinik Bulgular	14
2.2.4 Tanısal Yaklaşım	14
2.2.5 Evrelendirme	15
2.2.6 Tedavi.....	16
2.2.7 Prognoz	18
2.3 TİROİD BEZİ VE HASTALIKLARI	18
2.3.1 Tiroid bezinin fizyolojik anatomisi:	18
2.3.2 Tiroid Hormon Biyosentezi	18

III

2.3.3 Tiroid hormon biyosentezinin kontrolü	19
2.3.4 Tiroid fonksiyon testleri	20
2.3.5 Tiroid bezi hastalıkları	21
2.3.6 Radyoterapi – Kemoterapi ve Tiroid İşlevi	31
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Çalışma grubunun tanımlanması	34
3.2. Çalışma grubunun incelenmesi.....	37
3.2.1 Öykü.....	37
3.2.2 Fizik muayene	37
3.3 Verilerin toplanması	37
3.4 İstatistik Yöntemler.....	38
4.BULGULAR	39
4.1 Hastaların genel dağılımı	39
4.2 Klinik bulgular	40
4.2.1 ALL hastalarında tiroid işlev bozukluğu	41
4.2.2 HL hastalarında tiroid işlev bozukluğu	44
4.2.3 ALL ve HL hastalarının karşılaştırılması.....	46
4.3 Tiroid USG bulgularının değerlendirilmesi	47
4.4 Değerlendirmeye alınmayan hastalarda tiroid fonksiyonları.....	48
5.TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR	56
7. ÖNERİLER	57
8. KAYNAKLAR.....	58
9. EK TABLOLAR.....	65
10.ÖZGEÇMİŞ.....	71

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 2.1 ALL’de kullanılan immunfenotipleme	5
Tablo 2.2 AML’de WHO sınıflaması.....	6
Tablo 2.3 AML’de immunolojik yüzey işaretleyicileri ile FAB alt gruplarının ilişkisi	6
Tablo 2.4 ALL ve AML arasında sitokimyasal farklılıklar	7
Tablo 2.5 ALL hastaların tanı anında klinik ve laboratuvar bulguları.....	8
Tablo 2.6 ALL Risk Sınıflaması	10
Tablo 2.7 WHO klasifikasyonuna göre HL’nin histopatolojik alt tipleri.....	13
Tablo 2.8 Bazı HL ve NHL neoplastik hücrelerin immunofenotipleri ve patolojik özellikleri	14
Tablo 2.9 Hodgkin Lenfoma: Ann Arbor sınıflaması	15
Tablo 2.10 NHL’de St.Jude Evrelemesi.....	16
Şekil 2.1 Tiroid Hormon Regülasyonu.....	19
Tablo 2.11 Çocuk ve adolesan yaş grubunda edinsel hipotiroidi nedenleri	23
Tablo 2.12 WHO’ya göre guatr evreleme	25
Tablo 2.13 Guatr yapan nedenler	26
Tablo 2.14 Çocukluk çağında hipertiroidi yapan hastalıklar	27
Tablo 2.15 Tiroid nodülünde malign tanıyı destekleyen bulgular	30
Tablo 3.1 Yaş ve tanı yaşına göre hastaların dağılımı (Ortalama \pm SD).....	35
Tablo 3.2 Kanser türü ve cinsiyete göre hastaların dağılımı	35
Tablo 3.3 Tedavi sonrası geçen süreye göre dağılım	35
Tablo 3.4 Hastaların risk gruplarına göre dağılımı	36
Tablo 3.5 ALL ve HL hastalarının aldıkları protokoller	36
Tablo 3.5 Kanser türü ve tedavi şekli.....	36
Tablo 3.6 Radyoterapi uygulanan bölgeler.....	37
Tablo 3.7 Radyoterapi dozlarının dağılımı	37
Tablo 4.1 Hastaların yaş, tanı yaşı ve tedavi bitiminden itibaren geçen süre açısından dağılımı (Ortalama \pm SD).....	39
Tablo 4.2 ALL hastaların yaş dağılımı (Ortalama \pm SD).....	39
Tablo 4.3 HL hastalarının yaş dağılımı (Ortalama \pm SD).....	39
Tablo 4.4 Tiroid hormonları ve antikorları.....	40
Tablo 4.5 Tiroid işlev bozuklukları.....	41
Tablo 4.6 ALL hastalarında görülen tiroid işlev bozuklukları	41
Tablo 4.7 Tiroid işlev bozukluğu olan ALL hastalarının tanı yaşı ve geçen süre açısından tiroid işlev bozukluğu olmayanlarla karşılaştırılması.....	42

Tablo 4.8 ALL hastalarının geçen süre açısından gruplandırılarak karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.9 Erkek ve kız ALL hastalarının tiroid işlev bozukluğu açısından karşılaştırılması...	42
Tablo 4.10 Aile öyküsü olan ALL hastaları ile olmayanların tiroid işlev bozukluğu açısından karşılaştırılması	43
Tablo 4.11 ALL hastalarının risk gruplarına göre karşılaştırılması	43
Tablo 4.12 ALL hastalarının protokollere göre karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.13 Kranial RT alan ve almayan ALL hastalarının karşılaştırması	43
Tablo 4.14 HL hastalarında görülen tiroid işlev bozuklukları	44
Tablo 4.15 Tiroid işlev bozukluğu olan HL hastalarının tanı yaşı ve geçen süre açısından tiroid işlev bozukluğu olmayanlarla karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.16 HL hastalarının geçen süre açısından gruplandırılarak karşılaştırılması	45
Tablo 4.17 HL hastalarında cinsiyet ve tiroid işlev bozukluğunun karşılaştırılması	45
Tablo 4.18 Aile öyküsü olan HL hastaları ile olmayanların tiroid işlev bozukluğu açısından karşılaştırılması	45
Tablo 4.19 HL hastalarının risk grupları açısından karşılaştırılması	46
Tablo 4.20 ALL ve HL hastalarının tiroid işlev bozukluğu açısından karşılaştırılması	46
Tablo 4.21 ALL ve HL hastalarında regresyon analizi sonuçları	47
Tablo 4.22 Tiroid işlev bozukluğu saptanan hastaların kanser türü ve radyoterapiye göre dağılımı	47
Tablo 4.23 Hastaların RT aldıkları bölgelere göre karşılaştırılması	47
Tablo 4.24 Hastaların tiroid USG sonuçlarına göre gruplaması	48

KISALTMALAR

ABHL: Anaplastik büyük hücreli lenfoma

ABVD: Adriamisin-Bleomisin-Vinblastin-Dakarbazin

Anti-TPO: Anti-mikrozomal antikor

Anti-TG: Anti-tiroglobulin antikor

AKİT: Allojenik kemik iliği transplantasyonu

ALL : Akut lenfoblastik lösemi

AML : Akut miyeloblastik lösemi

ARA-C: Sitozin arabinosid

BFM: Berlin-Frankfurt-Münster

BL: Burkitt lenfoma

BBL: Burkitt Benzeri Lenfoma

BOS: Beyin-omurilik sıvısı

DIT: Diiyodotirozin

EBV: Epstein-Barr virüsü

EMA: Epitelyal membran antijen

FAB: Fransız-Amerikan-İngiliz

HL: Hodgkin Lenfoma

KHN: Kök hücre nakli

KİT: Kemik iliği transplantasyonu

KT: Kemoterapi

LBL: Lenfoblastik lenfoma

LDH: Laktat dehidrogenaz

L-T4: Levotiroksin

MOPP: Mekloreタミン- Vinkristin- Prokarbazin- Prednizon

MIT: Monoiyodotirozin

MLL-rearrangement: Mikst lineage lösemi- yeniden düzenlenme

MSS: Merkezi sinir sistemi

MRD: Minimal rezidüel hastalık

NHL: Non-Hodgkin Lenfoma

OR: Odd's oranı

REAL: Yeniden düzenlenmiş Avrupa-Amerikan lenfoma klasifikasyonu

RT : Radyoterapi

SDS: Standart deviasyon skor

sT3 : Serbest T3

sT4 : Serbest T4

T3: Triyodotironin

T4: Tiroksin

TG: Tiroglobulin

TRH : Tirotropin salgılatıcı hormon

TRAB : Tiroid reseptör blokan antikor

TSH : Tiroid stimulan hormon

USG: Ultrason

YBBHL: Yaygın büyük B hücreli lenfoma

WHO: Dünya sağlık örgütü

ÖZET

Modern tıptaki ilerlemeler sayesinde erişkin yaşa ulaşan çocukluk çağı kanser hastaları çoğalmakta, ancak neredeyse her üç hastadan ikisinde uzun dönemde kanser tedavisine bağlı yan etkiler görülmektedir. Nörolojik, kardiyak, pulmoner ve hematolojik-onkolojik sorunlar gibi çok sayıda yan etki görülse de günümüzde endokrinolojik sorunlar ilk sırada yer almakta, tiroid işlev bozuklukları da bu grupta önemli bir yer tutmaktadır.

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda 1993-2005 seneleri arasında tedavi görmüş, tedavinin bitiminden itibaren en az 2 yıl geçmiş, yaşları 6-25 yıl arasında değişen, ulaşılabilen toplam 80 lösemi ve lenfoma olgusunda tedaviye bağlı geç dönemde görülen tiroid işlev bozukluklarının incelenmesi amaçlandı

Retrospektif başlayıp, prospektif ilerleyen, Haziran 2009 ile Ağustos 2010 tarihleri arasında süren kesitsel çalışmamıza toplam 80 hasta alındı. AML(n:5), süt çocuğu ALL(n:1) ve NHL hastalarının(n:4) sayısı az olduğundan sadece 70 hasta (44 ALL, 26 HL) genel değerlendirmeye alındı. ALL hastalarının 23'ü erkek, 21'i kız ve yaş ortalaması $15 \pm 5,2$ yaş (6-25 yaş) idi. HL hastalarının 21'i erkek, 5'i kız ve yaş ortalaması $15,5 \pm 4,1$ yaş (6-23 yaş) idi. Takipli olan veya takibe alınan hastaların 2009-2010 tarihleri arasında yapılmış olan serum sT4, TSH, tiroid antikor düzeyleri ve tiroid ultrasonu sonuçları dosyalarından kaydedildi. Yaşları 18'i geçmiş ve il dışında ikamet eden hastaların kan örnekleri alınarak İ.T.F İç hastalıkları Merkez Biyokimya Lab.'da elektrokemilüminesans immünojik yöntemle çalışıldı. Değerleri referans aralığında saptanmayan hastaların testleri bir ay arayla ikinci kez tekrarlandı. Primer hipotiroidi veya sekonder hipotiroidi, otoimmün tiroidit, primer kompanse hipotiroidi, tiroid nodülü olan hastalar tiroid işlev bozukluğu olan hastalar grubunda değerlendirildi.

Tiroid işlev bozukluğu ALL hastalarının % 18.8'inde, HL hastalarının ise % 50'sinde saptandı. Tiroid işlev bozukluğu saptanan hastalarda tedavi sonrası geçen süre 2-16 yıl idi. Her iki grupta da aile öyküsü, tanı aldıkları yaş, cinsiyet, tedavi bitiminden itibaren geçen süre gibi faktörlerin tiroid işlev bozukluğunun ortaya çıkmasında fark yaratmadığı görüldü, yine aynı şekilde yüksek doz ve düşük doz kemoterapi alan hastalar arasında da bu açıdan anlamlı

IX

fark saptanmadı. HL hastalarında ALL hastalarına göre daha fazla oranda tiroid işlev bozukluğu görülmesi HL hastalarının doğrudan boyun bölgesine radyoterapi almalarına bağlandı.

Sonuç olarak çalışmamızda da gösterildiği gibi kanser tedavisi gören hastalarda geç endokrin yan etkiler 2 yıl gibi kısa bir sürede de ortaya çıkabilmektedir. Bu durum hastaların sosyal ve fiziksel yaşamını yakından etkilemektedir. Bu nedenle kanser tedavisi sonrası hastaların düzenli aralıklarla izlemi ve gerektiğinde destek tedavilerin sağlanması tedavi başarısı ve sağlıklı bir yaşam için gereklidir.

SUMMARY

Thyroid dysfunction: An endocrine late effect of childhood leukemia and lymphoma

One of the most significant advances of modern medicine has been the ability to treat childhood cancer effectively. Most of the childhood cancer survivors reach adult ages but nearly two-thirds of them suffer late effects due to therapy or underlying condition. Late effects of cancer therapy in the order of occurrence rate, are endocrine problems, neurocognitive dysfunction, cardiopulmonary compromise, subsequent malignancies et etc. Thyroid dysfunction is one of the most common endocrine problems.

The aim of this study was to identify and examine thyroid dysfunction develop as late effects of childhood leukemia and lymphoma. We have been able to contact with 80 patients (ages differing between 6-25 years) who were treated for childhood leukemia and lymphoma throughout 1993-2005 in Istanbul Medicine Faculty Pediatric Hematology-Oncology Department. Patients had been in complete remission for at least 2 years following their treatment. The study started on June 2009 and finished on August 2010.

We compiled both retrospective and prospective data. Out of 80 patients, five of them were diagnosed as AML, one patient was diagnosed as infant ALL and three patients were diagnosed as NHL. Because AML, infant ALL and NHL patients was a small group, we excluded their analysis from the general assessment and grouped the patients as ALL and HL. Out of 44 ALL patients, 23 of them are male patients and 21 of them are female patients. The average age at diagnosis was 15 ± 5.2 years (6-25 years). Out of 26 HL patients, 21 of them are male, and 5 of them are female. The average age at diagnosis was 15.5 ± 4.1 (6-23 years). We recorded the results of thyroid function tests and thyroid USG of all patients which were taken between June 2009 and August 2010. We took the blood samples of the patients which hasn't been followed up and measured their thyroid hormone levels by electrochemoluminescence assays. We repeated the tests one month later if the results were abnormal. We grouped the patient who has primary hypothyroidism, secondary hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, subclinical hypothyroidism and thyroid nodules as the patients with thyroid dysfunction.

XI

Eight ALL patients (%18.8) and thirteen HL patients(%50) showed thyroid dysfunction. There was no correlation between the occurrence of thyroid dysfunction and patients' gender, age at diagnosis, family history, the time passed after the end of the treatment. Also we didn't recognize any difference between the patients who have been exposed to low-dose and high-dose chemotherapy. We observed that HL patients develop thyroid dysfunction at a rate higher than ALL patients due to the reason that their thyroid region was exposed to radiotherapy therapy during their treatment.

In conclusion, the survivors of childhood leukemia and lymphoma may develop late endocrine effects as early as two years after treatment or may become apparent 16 years after treatment. The risk of late effects of cancer therapy has significant implications on the social and physical life of the patient. Accordingly, keeping general physical examinations and regular follow-up care and taking additional treatment if necessary, are keys for the survivors of deadly childhood cancer to manage late and long term effects of cancer treatment and maintain a healthy life.

1.GİRİŞ

Gelişmiş ülkelerde neoplastik hastalıklar ölüm nedeni olarak 1-4 yaş grubunda üçüncü, 5-14 yaş grubunda ise ikinci sırada yer almakta olup, Amerika Birleşik Devletleri istatistiklerine göre neoplastik hastalık sıklığı 1-5 yaş arası beyaz çocuklarda 124.5/milyon/yıl, siyah ırktan çocuklarda 97.8/milyon/yıl olarak bildirilmektedir (1). Her yıl ülkemizde 150.000 civarı erişkin kanser vakası beklenirken, 0-14 yaş grubunda bu rakam 2500-3000 civarındadır (2).

Lösemiler çocukluk çağında en sık görülen neoplastik hastalıktır ve çocukluk çağı kanserlerinin % 25-30'unu oluştururlar. Çocuklarda lösemnin görülme sıklığı batı ülkelerinde yılda ortalama 3.45/100.000 olarak bildirilmektedir. Akut lösemi olgularının % 75'i akut lenfoblastik lösemi (ALL), % 20'si akut miyeloblastik lösemi (AML), kalanı akut farklılaşmamış lösemi ve akut karışık lösemilerden oluşur (1). Lenfomalar çocukluk çağı kanserlerinde 3.sıklıkta görülen neoplastik hastalıktır ve çocuklarda görülen tüm malign hastalıkların % 10'unu oluşturmaktadırlar. Çocukluk çağı lenfomaları Hodgkin lenfoma (HL) ve non-Hodgkin lenfomalar (NHL) olarak ikiye ayrılmaktadır. Lenfomaların % 60'ını NHL, % 40'ını da HL oluşturur (3,4).

Modern tıptaki en önemli ilerlemelerden biri çocukluk çağı kanserlerinin etkin bir şekilde tedavi edilmesi olmuştur. Pediatrik onkologlar gittikçe artan sayıda çocuk hastaları iyileştirerek uzun dönemde kanser sonrası sağ kalımı arttırmaktadırlar. Son 30 yılda, çocukluk çağı lösemi ve lenfomalarında 5 yıl sonunda sağ kalım oranı % 50'lerden % 85'lere kadar yükselmiştir. Tüm çocukluk çağı kanserlerinde 5 yıllık sağkalım % 70, ALL'de % 80, HL' de % 90'lara ulaşmıştır (5,6). Türkiye'de de sağkalım oranları ALL'de % 75, HL'de % 90'lara yaklaşmaktadır (7,8). Kanserden sağ kalım oranları arttıkça, tedaviye bağlı geç yan etkilerin daha detaylı araştırılmasına ihtiyaç doğmuştur. Kanser tedavisi dinamik bir tedavi olup, yeni ilaçlar, tedavi dozları ve tedavi süreleri değiştikçe hastalarda uzun dönemde görülen yan etkiler de değişmektedir. Tedaviye başlangıç yaşı, tedavi süresi, tedavinin bitiminden sonraki süre ve cinsiyet yan etkilerin görülmesi açısından önemlidir. Neredeyse her üç hastadan ikisinde uzun dönemde kanser tedavisine bağlı yan etkiler görülmektedir. Bu hastalarda geç dönemde nörolojik, kardiyak, pulmoner ve hematolojik-onkolojik sorunlar görülse de günümüzde endokrinolojik sorunlar ilk sırada yer almaktadır. Uzun dönemde kanserden sağ

kalan hastalarda radyasyon, kemoterapi, cerrahi veya hastalığın kendisine bağlı % 40 oranında endokrinolojik yan etki bildirilmiştir (9).

Tiroid işlev bozuklukları geç endokrinolojik yan etkilerden biridir. Çocukluk lösemi ve lenfomalarında geç endokrin yan etki olarak görülen tiroid işlev bozuklukları primer ve sekonder hipotiroidi, hipertiroidi, tiroid nodülü ve tiroid kanseri olmakla birlikte hipotiroidi en sık görülen sorundur. Yapılan çok sayıda uluslararası çalışmada hipotiroidi nedeni olarak radyoterapi (RT) gösterilmektedir (5).

Bu alışmada, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda tanı alan ve izlenen lösemi ve lenfoma hastalarında geç endokrin yan etki olarak tiroid işlev bozukluklarının incelenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 AKUT LÖSEMİLER

Akut lösemiler çocukluk çağında en sık görülen neoplastik hastalıktır, çocuklarda görülen neoplazmaların % 25-30'unu oluşturur ve progenitör hematopoetik hücrelerin klonal malign bir hastalığıdır (10). Normal kemik iliğinde eritroid, miyeoloid ve megalokaryositer serilerin ana, ara ve olgun hücreleri, periferik kanda da yine bu serilerin olgun şekilleri bulunur. Akut lösemide ise normal kemik iliği hücrelerinin yerini blast adı verilen farklılaşmamış ana hücreler almıştır. Blastlar kemik iliğinden periferik kana ve diğer sistemlere yayılarak akut lösemiye özgü ağır klinik tablonun oluşmasına yol açarlar (1).

2.1.1 Epidemiyoloji ve patogenezi

Çocuklarda lösemilerin görülme sıklığı batı ülkelerinde yılda ortalama 4/100.000, Türkiye'de ise Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1.5/100.000 olarak belirtilmektedir (11). ALL, her yaşta görülmekle birlikte 2 ila 6 yaş arasında zirve yapar(12). Erkek çocuklarda kız çocuklardan biraz daha fazla görülür (oran 1/1.2-1.3). Beyaz çocuklar için bu oran biraz daha yüksek, siyah ırkta daha düşüktür. AML ise yaşamın ilk 2 yılında daha çok görülürken 9 yaş civarında azalma gösterir. Beyaz ve siyah ırkta ve tüm yaş gruplarında kız ve erkek çocuklar için insidans eşittir. Bazı etnik gruplarda AML insidansı değişebilir. Asya/Pasifik adalarında AML riski artmış olarak bildirilmektedir (13).

Lösemi olma ihtimali kardeşi lösemi olanlarda, trizomi 21, Bloom sendromu, Fanconi anemisi gibi kromozomal bozukluklar ve Li-Fraumeni sendromu, ataksi-telanjiyektazi ve Kostmann sendromu gibi hastalıklarda daha yüksektir (1,14). Günümüzde lösemilerin etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte hastalığın multifaktöryel olduğu, hasta ile içinde bulunduğu çevresel etmenler arasındaki karşılıklı etkileşim sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. İyonize edici ışınlar, kimyasal karsinogenler ve enfeksiyöz ajanlar, özellikle virüsler akut lösemi gelişiminden sorumlu tutulan çevresel faktörlerdir. Dış etmenlerle beraber bünyenin genetik yatkınlığı da çok önemlidir (1,14). Son yıllarda ise dış etmenlerle erken dönemde tanışmanın lösemiden koruduğunu savunan çalışmalar vardır (15).

2.1.2 Sınıflama

Çocukluk çağı lösemilerinin % 97'si akut, % 3'ü kroniktir. Akut lösemi olgularının % 75'i ALL, % 20'si AML, kalanı akut farklılaşmamış lösemi ve akut karışık lösemiden oluşur (1).

Tüm lösemilerin morfolojik tanısı temel olarak kemik iliği aspirasyonu ve periferik kan yaymaları için May-Grünwald-Giemsa boyası ile histokimyasal boyalar, kemik iliği biyopsilerinde immunohistokimyasal boyalar (tdt, CD10,CD20,CD3,CD7,MPO gibi) kullanılarak yapılır. Antijenik yapıları ise flow sitometrik tetkiklerle, prognozu belirleyen sitogenetik özellikleri ise konvansiyonel sitogenetik ve moleküler tetkiklerle yapılmaktadır (10).

ALL, 1976'dan beri morfoloji ve sitokimyasal özelliklere dayanan Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) sınıflamasına göre 3 tipe ayrılır (16). Ancak bugün kabul edilen Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması, morfoloji, immunfenotip, genetik ve klinik özelliklere dayalı olup gerek lenfoid gerekse miyeloid malignitelere, klinik takipte ve prognozu belirlemede FAB sınıflamasının yerini almaktadır. WHO sınıflamasında ALL/LBL prekürsör B ve T ALL olarak iki gruba ayrılmaktadır. Ancak t(8;14) veya varyantların pozitifliğini gösteren vakalar immunoglobülin gen yeniden düzenlenmesi veya yüzey immunoglobülin ekspresyonu nedeniyle matür B-ALL olarak tanımlanmaktadır. FAB sınıflamasında kullanılan morfolojik alt tiplere hastalığın prognozu ve fenotipik ayırımı ile korelasyon göstermemektedir, yalnızca tanı anında tanımlamada önemlidir. FAB sınıflamasında blastlar morfolojik olarak L1, L2 ve L3 tanımlanır. Vakaların büyük çoğunluğu L1 sitomorfolojisinde olup bu blastlar genellikle uniform, küçük ya da orta boy yuvarlak çekirdekli, ince kromatinli, dar ya da seçilebilir genişlikte gri-hafif bazofilik sitoplazmalı atipik lenfoid hücrelerdir. Nükleolusları tek, küçük veya yoktur. L2 morfolojisindeki blastlar, bir olgun lenfosit çekirdeğinden büyük, ince kromatinli düzenli ya da düzensiz sınırlı, nükleoluslu ve seçilebilir ya da geniş, hafif bazofilik sitoplazmalı atipik lenfoid hücreler olup, hücreler kendi arasında bir heterojenite göstermektedir. L3 morfolojisindeki blastlar ise orta ya da büyük boy çekirdekli, granüler kromatinli, düzenli ya da düzensiz sınırlı, belirgin bir veya birkaç nükleoluslu ve orta genişlikte koyu bazofil sitoplazmalı atipik lenfoid hücreler olup sitoplazmalarında değişik büyüklükte vakuoller içermektedir (6,10) .

ALL'de kullanılan immunolojik sınıflama lenfositlerin yüzeylerinde bulunan "cluster of differentation (CD)" denilen yüzey işaretleyicileri sayesinde oluşur. Tablo 2.1'de görüldüğü gibi blastın hangi aşamada durduğu immunfenotipleme sayesinde anlaşılabilir (17). Çocukluk çağı ALL'lerinin % 80'i B hücreli, %15-20'si T hücrelidir. Bazen ALL blastları üzerinde AML işaretleyicileri olmaktadır. Bu duruma aberran AML işaretleyicileri denirken varlıklarının prognozu etkilemediği gösterilmiştir. Aberan değilde tüm blastların hem ALL hem AML belirleyicisi taşıdığı durumda bifenotipik lösemiden bahsedilir. Bazen aynı olguda

hem lenfoid hem miyeloid blast saptanır. Buna karışık veya bilineal veya biklonal lösemi denir (11).

Tablo 2.1 ALL’de kullanılan immunfenotipleme

B-hücreli ALL	Saptanan CD
Pro-B ALL	CD 19 + ve/veya CD79a+ve/veya sit CD22
Common ALL	CD10+,sit Ig-
Pre-B ALL	Sit Ig+, yüzeyel Ig-
Olgun B ALL	Yüzeyel Ig+
T hücreli ALL	
Pro-T ALL	Sit CD3+, CD7+
Pre-T ALL	CD2+ ve/veya CD5+ ve/veya CD8+
Kortikal T-ALL	CD1a +
Olgun T-ALL	CD1a-, membran CD3(+)

ALL’de sitogenetik incelemelerle saptanan kromozom bozuklukları sayısal ya da yapısal olabilir. Hiperdiploidi, t(12;21), MLL rearrangement en sık görülen sitogenetik anomalilerdir(18). Hiperdiploidi de prognoz iyi olmakla birlikte kromozom sayısı arttıkça göreceli olarak kötüleşir. ALL’lerin % 75’inde translokasyonlar saptanmaktadır, pre-B ALL’lerin %25’inde görülen t(12;21) iyi prognoza sahiptir. t(9;22) ve t(1;19) da prognoz daha kötü seyredir (11, 14).

AML miyeloid prekürsörlerin matürasyonlu veya matürasyonsuz proliferasyonu ile karakterize bir hematolojik malignitedir. Miyeloblastlar miyeloid diziye ait antijenlerin bir veya bir kaçını birden eksprese etmektedirler (10). İlk kez 1976’da yayınlanıp 1985’de güncelleştirilen FAB sınıflamasına göre AML alt tipleri şunlardır: M0: Diferansiyasyon göstermeyen AML, M1: Minimal diferansiyasyon gösteren AML, M2: Diferansiyasyon gösteren AML, M3: Promiyelositik lösemi, M3v: Promiyelositik lösemi, mikrogranüler varyant, M4: Akut miyelomonositik lösemi, M4Eo: Akut miyelomonositik lösemi (eozinofili artışı ile), M5a: Akut monoblastik lösemi, M5b: Akut monositik lösemi, M6: Akut eritroid lösemi, M7: Akut megakaryositik lösemi (6).

WHO, FAB sınıflamasının AML sınıflamasında yetersiz kaldığı alanlar nedeniyle FAB sınıflamasındaki lösemi tanısı için gerekli olan kemik iliğindeki blast oranını %30’dan %20’ye indirerek ve tekrarlayan kromozomal anomaliler, tedavi ilişkisi ile multilineage displazinin varlığına dayalı yeni bir sınıflama getirdi (Tablo 2.2) ve FAB sınıflamasında diğer grup altında sınıflama içine yerleştirdi (19).

Tablo 2.2 AML’de WHO sınıflaması

Tekrarlayan sitogenetik translokasyonlu AML <ul style="list-style-type: none"> t(8;21)(q22;q22)(AML1(CBF)/ETO) pozitif AML İnv(16) veya t(16;16)(p13;q22)(CBF/MYH11) pozitif anormal eozinofil içeren AMLM4 Eo t(15;17)(q22;q12)(PML;RAR) pozitif AML (akut promiyelositik lösemi) 11q23(MLL) anomalisi pozitif AML
Multilineage displazili AML <ul style="list-style-type: none"> Miyelodisplazi sendromu ilişkili Miyelodisplazi sendromu ilişkisiz
Tedavi ilişkili AML <ul style="list-style-type: none"> Alkilleiyici ajan ilişkili Epipodofilotoksin ilişkili Diğerleri
Diğer FAB sınıflaması <ul style="list-style-type: none"> Diferansiyasyon göstermeyen AML (M0) Minimal diferansiyasyon gösteren AML (M1) Diferansiyasyon gösteren AML (M2) Akut miyelomonositer lösemi (M4) Akut monositik lösemi (M5) Akut eritroid lösemi (M6) Akut megakaryositik lösemi (M7) Akut bazofilik lösemi Miyelofibrozisli akut panmiyelozis Miyeloid sarkom

AML’de immunolojik yüzey işaretleyicileri ile FAB alt gruplarının ilişkisi tablo 2.3’te verilmiştir (14, 20).

Tablo 2.3 AML’de immunolojik yüzey işaretleyicileri ile FAB alt gruplarının ilişkisi

AML FAB Subgrupları	İmmunolojik Yüzey Belirleyicileri										
	HLA-DR	CD11b	CD13	CD14	CD15	CD33	CD34	Glycophorin	CD41	CD42	CD61
M1/M2	+				+	+	+				
M3/M3v		+	+		+	+	+				
M4/M5	+	+	+	+	+	+	+				
M6	+		+			+	+	+			
M7	+		+			+	+		+	+	+
M0			+			+	+				

Çocukluk çağı AML’sinde görülen sitogenetik ve moleküler genetik değişiklikler FAB altgrupları ile ilişkilidir. M1 ve M2’de t(8;21)(q22;q22), M3’de M3v’de t(15;17)(q21;q11),

M3'te t(11;17)(q23;q11), M4Eo'da inv(16)(p13;q22), M4 ve M5a'da t(9;11)(p22;q23) ve del(11)(q23), M7'de t(1;22)(p13;q13) görülmektedir (1,14).

ALL'nin AML'den ayırımında sitokimyasal boyalar önem taşımaktadır. ALL ve AML arasındaki farklar tablo 2.4'te verilmiştir (1).

Tablo 2.4 ALL ve AML arasında sitokimyasal farklılıklar

Özellik	ALL	ANLL
Çekirdek kromatini	Yoğun, kümeleşmiş, bazen ince	Gevşek, süngerimsi
Çekirdek sitoplazma oranı	Genellikle büyük	Küçük
Çekirdekçik sayısı	0-2	2-5
Auer cisimciği	Yok	Bulunabilir
Granül	Yok	Bulunabilir
Sitoplazma	Mavi	Mavi-gri
Histokimyasal Boyalar		
• PAS	Pozitif	Negatif
• Sudan siyahı	Negatif	Pozitif
Miyeloperoksidaz	Negatif	Pozitif
Esterazlar	Negatif	Pozitif (AMMoL, AMoL)
Naftol ASD kloroasetat	Negatif	Pozitif (AML, AMMoL)

2.1.3 Klinik bulgular

ALL'nin ortaya çıkışı oldukça sinsi veya ani olabilir. Vakaların büyük çoğunluğunda halsizlik ve kolay yorulma yakınmaları, ateş ve enfeksiyon belirtileri, uzun kemik ve eklem ağrıları mevcuttur. ALL'de kanamalar, iştahsızlık, karın ağrısı ve merkezi sinir sistemi (MSS) belirtileri görülebilir. Fizik muayenede genellikle solukluk, hepatosplenomegali, peteşi ve ekimozlar, yaygın lenfadenopati saptanır (1,12,14). ALL'de görülen klinik ve laboratuvar bulguların yüzdeleri tablo 2.5'te verilmiştir (14). AML ise genellikle ani başlar ve semptomlar birkaç gün ile 1-2 hafta içerisinde ortaya çıkar. Ancak altta yatan miyelodisplastik sendrom gibi hematolojik hastalık mevcutsa başlangıç yakınmaları aylar öncesine dayanabilir. Hastalar kemik iliği yetersizliği semptomları, lösemik hücrelerin organ infiltrasyonu semptomları ya da ikisinin birlikteliği ile başvururlar. Çoğu kez AML'yi yalnızca klinik bulgularla ALL'den ayırt etmek olanaksızdır. Dişeti hipertrofisi ve kanamaları ile ekzoftalmi ve proptoz AML tanısını destekleyen bulgular olabilir. AML'de az sayıda hastada başlangıçta MSS tutulumu, deri tutulumuna bağlı döküntüler ve lokalize tümör kitlesi (kloroma) bulunabilir. Nadiren kemik veya yumuşak doku kloraması kemik iliği infiltrasyonu olmadan da gelişebilir, bu duruma granülositik sarkom denir (1,14,20).

Tablo 2.5 ALL hastaların tanı anında klinik ve laboratuvar bulguları

<u>Klinik bulgular</u>	<u>Hasta yüzdesi %</u>
Ateş	61
Kanama (peteşi, purpura gibi)	48
Kemik ağrısı	23
Lenfadenopati	50
Splenomegali	63
Hepatosplenomegali	68
<u>Laboratuvar bulguları</u>	
Lökosit sayısı (mm ³)	
• <10,000	53
• 10,000–49,000	30
• >50,000	17
Hemoglobin (g/dL)	
• <7.0	43
• 7.0–11.0	45
• >11.0	12
Trombosit sayımı (mm ³)	
• <20,000	28
• 20,000–99,000	47
• >100,000	25

2.1.4 Tanısal yaklaşım

Lösemi düşünülen her hastada kan sayımı, periferik kan yayması, kemik iliği aspirasyonu, biyokimyasal tetkikler, göğüs grafisi, beyin-omurilik sıvısı (BOS) incelemesi, infeksiyon profili, immunolojik, histokimyasal ve sitogenetik inceleme sırasıyla lösemi düşünülen her hastada yapılması gereken incelemelerdir. Akut lösemili hastaların yaklaşık % 20'sinde tanı sırasında periferik kanda blast bulunmaz. Lösemi tanısı için kemik iliği incelemesi yapmalı ve tanı anında kemik iliğinde blast sayısı % 25'den fazla olmalıdır. Bir çok olguda tanı anında kemik iliğindeki blast oranı % 65'in üzerindedir. Kemik iliği materyalinin aspirasyonla alınmadığı durumlarda kemik iliği biyopsisi yapılır (1,11,14).

2.1.5 Prognoz

ALL'de hastalığın gidişine etki ettiği bilinen prognostik faktörler şunlardır:

1. Yaş: Bir yaştan altında ve >10 yaş olan çocuklarda 1-10 yaş arasında olanlara göre daha kötüdür. En kötü prognoz < 1 yaş grubundadır.
2. Lökosit sayısı: Yüksek olan gruplarda prognoz kötüdür. Üst sınır olarak BFM protokollerinde 20.000/mm³, Amerikan protokollerinde ise 50000/mm³ sayısı kabul edilir.

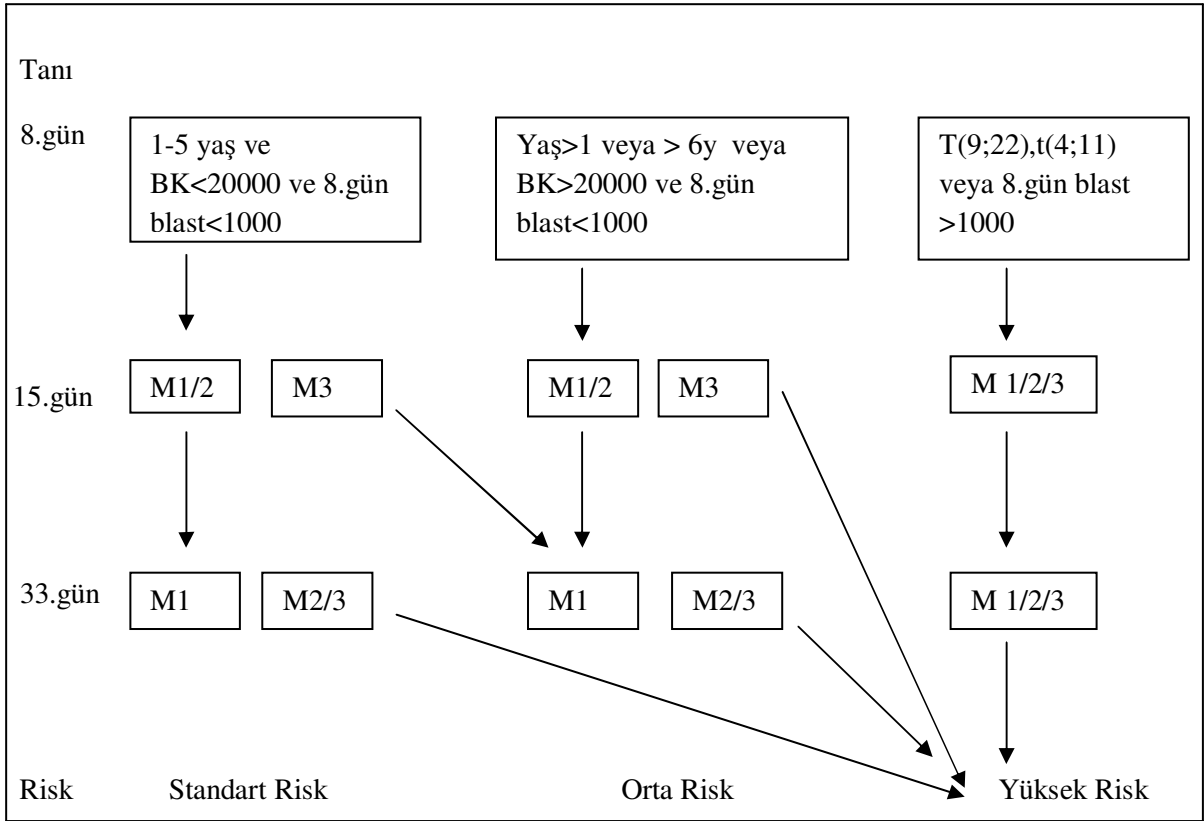
3. İmmüfenotip: pre B hücreli lösemilerde prognoz daha iyidir. T hücrelilerde daha kötüdür. Şimdilerde olgun B hücreli lösemilerde lenfoma tipi tedaviler ile prognoz daha iyi düzeye ulaşmıştır.

4. Kromozom sayısı ve DNA indeksi: Kromozom >50 ve DNA indeksi >1.16 ise prognoz iyidir.

5. Sitogenetik: Hipoplöidi, MLL, t(9;22) kötü prognoz işaretidir. Kromozom 4, 10, 17 trizomilerinde ise prognoz iyidir.

6. MSS hastalığı: Tanı sırasında MSS tutulumu varsa prognoz RT ve daha yoğun intratekal tedavilere rağmen kötüdür.

7. Tedaviye erken yanıt: En önemli prognostik göstergedir. Steroid yanıtı, 8.gün periferik kan yaymasında blast sayısı 7., 15., ve 33. gün kemik iliği blast oranları tedavi yanıtı açısından önemli ipuçlarıdır. Kemik iliği, blast sayısına göre M1: <5% blast, M2: >5% <=25, M3: >25 olarak tanımlanır. M3'ün prognozu M2'den, M2'nin prognozu da M1'den daha kötüdür. BFM protokollerine göre minimal rezidüel hastalık (MRD) bakılmayan merkezlere uygun olarak hazırlanmış risk tablosu, tablo 2.6'da verilmiştir (11).

Tablo 2.6 ALL Risk Sınıflaması

AML'de prognostik faktörleri hastaya ait ve lösemiye ilişkin faktörler olarak ayırmak mümkündür. İlk gelişte 100000/mm³ üzerinde lökosit sayısı, sekonder AML veya daha önce myelodisplastik sendrom oluşu ve monozomi 7 (7q-), ayrıca FLT3-ITD, FAB M4 veya M5, splenomegali, yaşı çok küçük(<1) ya da çok büyük oluşu(>15), ilk kür sonunda tam yanıt olmayışı veya indüksiyon sonunda MRD varlığı kötü prognostik faktörlerdir (1,20).

2.1.6 Tedavi

ALL ve AML tedavisinde amaç lösemik blastların oluşumunu durdurmak ve yok etmek, aynı zamanda normal kemik iliği hücrelerinin çoğalıp görev yapmalarını sağlamaktır. Kemoterapi (KT), prognozu iyi olan vakalarda ilaçların toksik etkilerini en az görülecek şekilde, prognozu kötü olan vakalarda ise yaşam süresini uzatabilmek için en yoğun biçimde uygulanır. İlaçların kombine olarak verilmesi tek ilaçtan daha etkilidir (1).

ALL'de kemoterapi indüksiyon, MSS tedavisi, konsolidasyon ve idame tedavisinden oluşmaktadır. İndüksiyon tedavisinde kortizon, vinkristin, antrasiklin ve L-asparaginaz kullanılır. Bu dört ilaca sitozin arabinozid, metotreksat, siklofosamid ve etoposid son zamanlarda tedavinin 2.bölümü (faz 2) olarak eklenmektedir. ALL'de iyileşen hastalarda

nükslerin MSS kaynaklı olduğunun görülmesi üzerine tanı sırasında başlanan intratekal tedaviler BOS tutulumu olduğunda daha da yoğunlaştırılarak uygulanır. Farmakolojik tedavi yanında hem MSS tutulumu olanlar hemde profilaksi amacı ile ALL'li çocuk hastaların büyük bir çoğunluğuna geçmişte oldukça yüksek dozlarda (1800-2400 Gy) kranial RT uygulanmıştır. Ancak kranio-spinal RT'nin geç yan etkilerinin saptanması tedavi protokollerinin gözden geçirilmesini gerektirmiş, yapılan çalışmalar sonucunda son zamanlarda düşük risk grubunda RT tedavi protokolünden çıkarılmıştır. Son olarak RT dozu profilaksi olarak 1200 Gy, MSS tutulumu olanlarda ise 1800 Gy'e çekilmiştir. Konsolidasyon döneminde de yine indüksiyon dönemindeki gibi prednizolon, deksametazon, doksorubisin, daunorubisin, 6-merkaptopurin ve 6-tioguanin kullanılmaktadır. Bu dönemden sonra idame tedavisine geçilen vakalarda prognozun kötü olması üzerine reindüksiyon/rekonsolidasyon tedavisi geliştirilmiştir. İdame tedavisinde 6-merkaptopürin ve metotreksat kullanılmaktadır. Bazı Amerikan protokolleri iki ilaç yerine güçlendirilmiş idame tedavisi kullanır, vinkristin, prednizolon veya etoposid tedaviye ilave edilir (11). İdame tedavisi kullanılan protokolleri göre farklılık gösterse de Kanser Onkoloji Grubu (COG) protokollerinde kız çocuklarının tedavisi yaklaşık iki, erkek çocuklarının ki üç yıl devam eder (1). Hasta grubunun tedavi gördüğü merkezde yıllar içinde değişen ALL protokolleri uygulanmış olup 1986'dan sonra Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) protokolleri kullanılmıştır.

AML tedavisi de indüksiyon, MSS tedavisi, post-indüksiyon ve konsolidasyon tedavilerinden oluşmaktadır. Kullanılan ilaçlar arasında ARA-C, etoposid, antrasiklin mitoksantron, m-amsakrin, L-asparaginaz gibi ilaçlardan oluşan kısa süreli ancak çok yoğun kemoterapi protokolleri, kök hücre nakli (KHN) ile birlikte ya da KHN olmaksızın kullanılmakta, bazı merkezlerde yüksek doz steroid tedavisi de verilmektedir. Çocukluk çağı AML'sinde genel olarak kabul edilen en iyi tedavi yöntemi, kemoterapi ile remisyon sağlandıktan sonra doku grubu uygun kardeş varsa allojenik KHN yapılmasıdır. Son yıllarda akut promiyelositik lösemi gibi iyi prognozlu vakalarda KHN yapmama eğilimi öne çıkmıştır, bunu başka iyi prognozlu vakalarında izlemesi beklenmektedir (1,12,14) 1994-2005 seneleri arasında hasta grubunun tedavi gördüğü merkezde MRC-10 ve MRC-12 protokolleri uygulanmıştır. Bu protokole göre iyi risk grubu t(8;21), inv(16), t(15;17) olanlardır. İlk kürün sonunda kemik iliğindeki blast sayısı % 20'den fazla ise kötü risk grubunu oluşturmaktadır (21).

2.2 LENFOMALAR

Lenfomalar çocuklarda görülen tüm malign hastalıkların % 10'unu oluşturur ve üçüncü sıradadır (3). Çocukluk çağı lenfomaları HL ve NHL olarak ikiye ayrılır. NHL % 60'ını, HL % 40 kadarını oluşturur. HL, bölgesel lenf bezlerinin genellikle tek taraflı, tek merkezli, ağrısız, ilerleyici büyümesi ile ortaya çıkan ve komşuluk yoluyla diğer lenf bezlerine yayılan B hücre kaynaklı malign bir hastalıktır (4). NHL'ler immün sistem hücrelerinden ve organlarından köken aldığından çok değişik prezantasyonlara sahiptirler. Tümör hücreleri immün sistemin hücre gelişiminin farklı aşamalarında malign dönüşüm sonucu ortaya çıktıkları için çocukluk çağı NHL'leri de farklı morfolojik, immunolojik ve klinik tablolar gösterirler (22).

2.2.1 Epidemiyoloji ve Patogenez

Epidemiyolojik çalışmalar HL'nin 3 farklı formu olduğunu göstermiştir (23.)

1.Çocuk formu < 14 yaş

2.Genç erişkin formu: 15-35 yaş

3. Erişkin formu: 55-74 yaş

Erkek/kız oranı 10 yaş altında 3:1 iken, daha ileri yaşlarda 1:1'e iner. 5 yaş altında daha seyrek görülmele birlikte, en sık 9-12 yaşları arasında görülür. Sosyoekonomik olarak gelişmiş ülkelerde HL 6 yaşın altında nadir olarak görülür (4,23). NHL'lerin zirve insidansı 7-10 yaşlarında olup, 2 yaş altında oldukça ender görülürler. HL yaş gruplarına özgül insidansı histolojik alt gruplarına bağlı olarak da değişim göstermektedir. Burkitt Lenfoma (BL) ve Burkitt benzeri lenfomalar (BBL) 5-15 yaşlarında sık görülürken, lenfoblastik lenfoma (LBL) insidansı tüm yaş gruplarında oldukça sabit orandadır. Yaygın büyük B hücreli lenfoma (YBBHL) insidansı çocukluk çağı boyunca giderek artar ve ergenlik döneminde 15-19 yaşları arası zirve yapar (22).

Lenfomaların nedeni kesin olarak bilinmemektedir (4,19). HL etyolojisinde genetik etmenler, Epstein-Barr enfeksiyonu(EBV), sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar, ataksi-telanjiektazi gibi nörodejeneratif hastalıklar yer almaktadır. NHL etyolojisinde ise genetik nedenler, Wiskott-Aldrich sendromu, ağır kombine immün yetmezlikler ve ataksi-telanjiektazi gibi immün yetmezlikler, post-transplant immunosüpresyon, post-solid organ transplantasyonu, bazı ilaçlar, radyasyon, EBV ve insan bağışıklık yetmezlik virüsü gibi viral ajanlar yer alır (24,25).

2.2.2 Patoloji ve sınıflama

HL'nin özelliği malign hücre grubunun tümoral total hücre popülasyonu içinde % 0.1-% 10 gibi küçük bir oranda yer almasıdır(14). Hastalık için en önemli histopatolojik bulgu lenfatik ve retiküloendotelial dokularda görülen Reed-Sternberg hücrelerinin varlığıdır. Reed-Sternberg hücrelerinin en önemli iki antijeni CD15 ve CD30'dur. Histopatolojik incelemelerde bunlara ilaveten CD20 ve CD45'e de bakılmalıdır (3).

Tablo 2.7'de de görüldüğü gibi, HL'nin histolojik alt tipleri günümüzde daha detaylı tanımlayan WHO HL klasifikasyonu, büyük ölçüde Lukes ve Butler klasifikasyon şemasının Rye modifikasyonu esas olarak hazırlanmıştır(26).

Tablo 2.7 WHO klasifikasyonuna göre HL'nin histopatolojik alt tipleri

- Nodüler lenfosit predominant Hodgkin Lenfoma
- Klasik Hodgkin Lenfoma
- Nodüler sklerozan subtip (NS)
- Mikst sellüler subtip (MC)
- Lenfositten zengin subtip (LP)
- Lenfositten fakir subtip (LD)

Yeniden düzenlenmiş Avrupa-Amerikan lenfoma klasifikasyonu (REAL) ve WHO sınıflamalarına göre NHL'ler dört ana gruba ayrılmaktadır: Olgun periferel B hücreli neoplaziler [Burkitt Lenfoma/Lösemi, YBBHL, anaplastik büyük hücreli lenfoma(ABHL), mantle hücre lenfoma, folliküler lenfoma...], olgun periferel T hücreli neoplaziler, öncül B hücreli neoplaziler, öncül T hücreli neoplaziler (25,26,27). Çocukluk çağı lenfomalarının % 40'ını BL ve BBL'lar , % 30'unu LBL, % 20'sini YBBHL ve % 10'unu da ABHL oluşturmaktadır (28).

Bazı HL ve NHL neoplastik hücrelerin immunofenotipleri ve patolojik özellikleri tablo 2.8'de özetlenmektedir (23).

Tablo 2.8 Bazı HL ve NHL neoplastik hücrelerin immunofenotipleri ve patolojik özellikleri

Tümör tipi	CD45	CD15	CD30	CD20	EMA	Büyüme paterni
HL klasik tip	-	+	+	-/+	-	Nodüler, diffüz
HL nodüler tip	+	-	-	+	-/+	Nodüler +/- diffüz
T hücreden zengin BHL	+	-	-	+	-/+	Diffüz
ABHL, T/null hücre	+	-	+	-	-	Diffüz, interfolliküler, sinüsoidal

2.2.3 Klinik Bulgular

HL'li hastaların % 90'ında ilk bulgu lenfadenopatidir. Bunların % 60-80'i boyun bölgesinde ağrısız şişlik ile başvururlar. Olguların % 60'ında mediastinal tutulum olur. Bunu azalan oranlarda dalak, aksiller, hilus ve para-aortik lenf nodları büyümesi, akciğer, kemik iliği, perikardiyum, plevra, mezenter, kemik, tiroid ve pankreas tutulumları izler. Hastaların % 30'unda intermitan ateş, anoreksi, halsizlik, bulantı, gece terlemesi ve kilo kaybı vardır. % 15-30 olguda orta veya şiddetli kaşıntı görülür. Splenomegali en sık karışık hücreli ve lenfositten fakir tipte görülür (24). Mediastinal lenfadenopati bazen bulgu vermez ancak sıklıkla semptomatik ilaç tedavisine yanıt vermeyen öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısı tipiktir (3). NHL'de ise bulgular tümörün lokalizasyonuna bağlıdır. Çok çeşitli klinik bulgularla ortaya çıkabildiğinden tanı koymak daha zordur. Vakaların % 35'i batın kaynaklıdır. Buna bağlı olarak karın ağrısı, bulantı ve kusma, kabızlık veya ishal, batında gerginlik, ele gelen kitle, asit, peritonit, hepatosplenomegali görülebilir. NHL vakalarının % 26 kadarında mediasten tutulur, bunun ilerlemesi durumunda superior vena kava sendromu gelişebilir. ABHL dışında ateş ve kilo kaybı HL'ye göre daha az görülür. NHL %13 oranında kafa ve boyun bölgesindeki lenf nodlarını tutar, daha az oranla deri, subkutan yağ dokusu, tiroid, kemik, böbrek ve gonadlar tutulur (22,25).

2.2.4 Tanısal Yaklaşım

Tanı için tam kan sayımı, biyokimya, histokimyasal-immunolojik-sitogenetik ve moleküler inceleme için lezyondan biyopsi, bilateral kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi, BOS incelemesi, PA akciğer filmi, batın ultrasonu (USG) , toraks ve batın bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyon tomografi yapılması gereken tetkiklerdir. Evre I-IIA hastalar için rutin olarak kemik iliği biyopsisi yapmak gerekmez (12,19,20).

2.2.5 Evrelendirme

HL'nin evrelelendirmesinde tablo 2.9'da görülen, 1971 yılında adapte edilen Ann Arbor evrelendirme sistemi kullanılmaktadır (29).

Tablo 2.9 Hodgkin Lenfoma: Ann Arbor sınıflaması

EVRE I	Tek lenf nodunun veya lenfoid yapının(örneğin dalak, timus, Waldeyer halkası) veya tek ekstralenfatik bölge tutulumu (I-E)
EVRE II	Diafragmanın aynı tarafında 2 veya daha fazla lenf nodu tutulumu veya diafragmanın aynı tarafında bir lenf nodu tutulumu ve bitişik lokalize ektranodal tutulum (II-E)
EVRE III	Diafragmanın iki tarafında lenf nodu tutulumları (III), bu tablo dalak tutulumu ile birlikte olabilir (III-S) veya lokalize bitişik bir ektranodal tutulum (III-E) veya ektranodal ve dalak tutulumu ile birlikte olması (III-SE)
EVRE III	1 Dalak hilusu, iliak ve mezenterik lenf bezlerinin tutulumu 2 Para-aortik, iliak veya mezenterik lenf bezlerinin tutulumu
EVRE IV	Bir veya birden fazla organ veya dokunun diffüz veya disemine tutulumu (Bu tabloya lenf nodu tutulumu eşlik edebilir ya da etmez.)

A alt grup: asemptomatik hastalığı ifade eder. B alt grup: birbirini izleyen 3 gün süresinde 38°C'nin üzerine çıkan ateş, gece terlemesi ve son 6 ay içinde vücut ağırlığından en az % 10 kayıp olması gibi semptomların belirlendiği hastalar için kullanılır (29).

Çocukluk çağı NHL'de tablo 2.10'da görülen ve Murphy tarafından yapılan St.Jude evrelemesi kullanılır (30).

Tablo 2.10 NHL’de St.Jude Evrelemesi

Evre I	Mediasten ve abdomen dışı olmak koşuluyla tek bir bölgede ektranodal tümör ya da nodal tutulum
Evre II	Tek bir ektranodal tümör ile birlikte bölgesel lenf nodu tutulumu Diafragmanın aynı tarafında iki ya da daha fazla nodal tutulum Diafragmanın aynı tarafında iki ektranodal tümör ± bölgesel lenf nodu tutulumu çoğunlukla ileoçekal bölgede çıkarılabilen primer gastrointestinal tümör ± mezenterik lenf nodu
Evre III	Diafragmanın her iki tarafında yer alan iki ektranodal tümör Diafragmanın her iki tarafında yer alan iki ya da daha fazla lenf nodu tutulumu Tüm primer intratorasik tümörler (mediastinal, plevral, timik) Tüm yaygın primer intraabdominal hastalık Tümör lokalizasyonundan bağımsız tüm paraspinal ve epidural tümörler
Evre IV	Tanı sırasında MSS ve/veya kemik iliği tutulumu gösteren yukarıdaki tümörlerden herhangi biri

2.2.6 Tedavi

HL’nin tedavisi kemoterapi ve düşük doz (20-25 Gy) RT’den oluşan kombine bir tedavi modelidir. HL’de standart kemoterapi MOPP, (MOPP türevleri) ve ABVD’nin (ya da ABVD türevleri) tek başına, alterne veya hibrid olarak kullanıldığı iki-altı kürden oluşmaktadır. Belirli hasta gruplarında kemoterapi tek başına kullanılabilir. Mekloreタミン tedavisi, yan etki olarak sekonder AML (%4-8) ve infertiliteye yol açtığından günümüzde yerine siklofosfamide bırakmıştır (24). ABVD kombine kemoterapinin geliştirilmesi ile birlikte MOPP protokolüne göre daha iyi bir hastalıksız yaşam sürelerine ulaşılması sağlanmış ve aynı zamanda sekonder lösemi ve infertile riskinde artış görülmemiştir. HL’de modern tedavi yaklaşımı evre-uyumlu tedavi veya risk-uyumlu tedavi yaklaşımı olarak iki temel üzerinde planlanmaktadır. Bu protokollerde kullanılan ilaçlar vinkristin, prokarbazin, prednizolon, siklofosfamid, doksorubisin, klorambusil, vinblastin, bleomisin, etoposid, metotreksat, dakarbazin, kombinasyonlarından oluşmaktadır (22). Primer dirençli, çok sayıda relaps yapan veya yanıtız hastalarda kurtarma kürlerini takiben olog kemik iliği veya

periferik kök hücre nakli koruması eşliğinde megaterapi denenebilir (3). Hasta grubunun tedavi gördüğü merkezde, 1993-2007 yılları arasında BFM-Hodgkin protokolu uygulanmıştır.

Çocukluk çağı NHL tedavisinde kemoterapi başlıca tedavi yöntemi olup, tümörün histopatolojik alt gruplarına, hastanın yaygınlığına (lokalize:evre I-II ya da yaygın evre:III-IV) ve risk gruplarına göre düzenlenir (1). Cerrahi, tanı ve evreleme amaçlı yapılmakta olup nadiren kitle küçültücü amaçla (debulking) kullanılır. RT ender olarak MSS tutulumu gibi özel durumlarda ya da BL veya superior vena kava sendromu gibi durumlarda uygulanır (4). Çocukluk çağı NHL'ların tedavisi üç alt gruba göre yapılmaktadır : 1- LL 2- B hücreli NHL 3- ABHL.

LL protokolü indüksiyon, konsolidasyon, rekonsolidasyon ve idame tedavilerini içermektedir. Tedavi protokolleri vinkristin, steroid, antrasiklin, metotreksat, L-asparaginaz, siklofosfamid, sitozin arabinozid, 6-merkaptopürin ve 6-tioguaninden oluşan rejimlerdir. Süre 18-24 aydır. Hastalığın evrelerine göre tedavi yoğunluğu belirlenir.

B hücreli NHL'lerde tedavi, hızla tekrarlanan ve steroid, vinkristin, siklofosfamid veya ifosfamide, yüksek doz metotreksat, sitozin arabinozid, etoposid ve üçlü intratekalden (Metotreksat, sitarabin, kortikosteroid) meydana gelen 4-7 günlük kürlerle yapılır. Hastalığın tedavi yoğunluğu evresine göre değişir. Tedavi erken evrelerde 2.ayda, ileri evrelerde de 6. ayda sonlanır. Yanıtsız, nükseden vakalarda otolog kemik iliği transplantasyonu veya otolog periferik kök hücre destekli megaterapiler düşünülebilir. Hastaların tedavi gördüğü merkezimizde BFM ağırlıklı protokoller uygulanmıştır.

ABHL tedavisinde deksametazon, siklofosfamid, metotreksat, sitozin arabinozid, ifosfamid, etoposid, doksorubisin ve vinkristin kullanılmaktadır. Genellikle B-hücreli lenfoma tedavisinde olduğu gibi kısa ve yoğun kürlerden yararlanılmaktadır.

NHL'de cerrahi endikasyonlar sınırlıdır. Günümüzde kemoterapiye yanıt çok iyi olduğundan abdominal acil durum olmadıkça cerrahi önerilmemektedir. İkinci bakış(second-look) cerrahi, kemoterapi tamamlandıktan sonra rezidü kitlesi kalanlarda bazen önerilmekle beraber değeri tartışmalıdır.

NHL daima yaygın hastalık potansiyeline sahip olduğundan RT yarar sağlamamakla birlikte erken ve geç toksisiteye de yol açar. Lokalize hastalığı olan tüm NHL tiplerinde de sadece kemoterapi ile çok iyi yanıt alınmaktadır. Başlangıçta MSS tutulumu olan LL'de kranial RT verilmektedir (4,22,25).

2.2.7 Prognoz

Kombine kemoterapi ve radyoterapi ile HL'de şifa % 90'lara ulaşmaktadır. İleri evre hastaların % 10-20 kadarında tedaviden sonra relaps gelişebilir. NHL'de Evre I-II'de, kafa ve boyun tutulumunda, abdominal tutulumda prognoz daha iyi iken, evre III ve IV'de, ektranodal ve ekstralenfatik tutulumda, tanı anında laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesinin >1000 U/L, interlökin-2R seviyesinin >1000 U/L ve ürik asit seviyesinin >7.1 mg/dl olduğu olgularda prognoz kötüdür (14). Lenfositten fakir HL en kötü, lenfositten zengin HL ise en iyi prognoza sahip histopatolojik alt tiptir. Diğer iki tip nodüler sklerozan ve karışık hücrelerinin prognozu bu ikisinin arasında yer almaktadır. Küçük çocuklarda sağkalım ileri yaştaki hastalara göre daha iyidir (14,22).

BL için LDH >1000 U/L, MSS hastalığı, indüksiyon tedavisine yanıtızsızlık, yaşın >15 olması ve YBBHL için de kızlarda yaş >14, primer mediastinal tutulum, LDH>500 U/L olması, ABHL için mediastinal kitle, organ tutulumu, deri tutulumu, lenfohistiyositik tip kötü prognoz kriterleridir (22).

2.3 TİROİD BEZİ VE HASTALIKLARI

2.3.1 Tiroid bezinin fizyolojik anatomisi:

Yumuşak, bol kanlanan, kahverengimsi kırmızı renkli ve tüm endokrin bezlerin en büyüğü olan tiroid dokusu, trakeanın önünde 2. ve 3.kıkırdak boyunca yer almakta olup, istmusla birbirine bağlanan sağ ve sol loblardan oluşur (31). İsthmus 1.2-2 cm uzunluğunda, 2 cm genişliğinde, trakeanın ön yüzünde birinci ve ikinci halkaları arasında yer alır. Lateral loblar 3-4 cm uzunluğunda olup kalınlığı ve genişliği 2-2.5 cm'dir (32).

2.3.2 Tiroid Hormon Biyosentezi

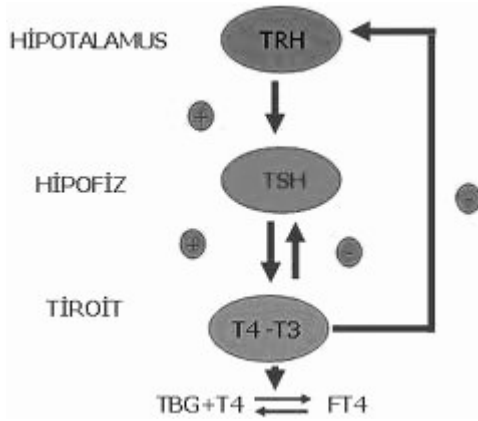
Dolaşımdan tiroid hücrelerine alınan iyodür, epitelyum hücrelerinin lümenle birleştiği yüzeyde peroksidaz ile okside olarak serbest duruma gelir. Tiroglobulin üzerinde bulunan tirozin molekülü ile bir iyot molekülü birleşirse monoiyodotirozin (MIT), iki iyot molekülü birleşirse diyodotirozin (DIT) oluşur. Bir MIT ve DIT'nin alanin yan zincirlerini kaybederek birleşmesi ile triyodotironin (T3), iki DIT'in birleşmesi ile tiroksin (T4) oluşur (30). Bu metabolik basamaklar 1) iyodun aktif olarak tiroid tarafından tutulumu ve oksidasyonu, 2) tiroglobulin üzerindeki tirozin moleküllerinin iyodinasyonu, 3) tiroglobulin içinde

iyodotirozinlerin (MIT, DIT) birleşerek iyodotironinleri (T3, T4) oluşturması, 4) tiroglobulinin proteolizisi ve iyodotirozin ile iyodotironinlerin tiroglobulinden ayrılması ve iyodotironinlerin dolaşıma verilmesi, 5) tiroid içinde iyodotirozinlerin deiyodinasyonu ve ortaya çıkan iyotun yeniden tiroid hormon sentezinde kullanılması ve 6) deiyodinaz enzimi ile T4'ün T3'e dönüşümü olarak sıralanır (33).

2.3.3 Tiroid hormon biyosentezinin kontrolü

Tiroid hormon biyosentezini kontrol eden en önemli faktörler tiroid stimulan hormon(TSH) ve iyottur. İyotun az alınması, tiroid hormon sentezinde yetersizliğe, TSH düzeyinde yükselmeye ve guatra neden olurken aşırı miktarda iyot alımı da Wolff-Chaikoff etkisi ile tiroid hormon sentezinin baskılanmasına yol açar (32). TSH'nın tiroid üzerine etkisi tiroid bezinde özgül membran reseptörlerine bağlanarak adenilat siklazı aktive etmek ve siklik adenozin monofosfat yapımını arttırmak yoluylaadır. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), TSH salgısının düzenleyicisidir. Bir tripeptid olan TRH hipotalamusta yapılır ve hipofizer portal dolaşıma salgılanarak ön hipofizin tirotropin hücrelerine gelir. TRH hipofizden TSH'nın akut salgılanmasını sağlar, ayrıca TSH molekülünün glikolizasyonunu yönlendirerek TSH biyoaktivitesini etkiler. Somatostatin ve dopamin TSH salgısını hipofiz düzeyinde baskılayabilir. Norepinefrin ve serotoninin de TSH salgısını baskıladıkları sanılmaktadır. Ayrıca glukokortikoidlerin de hipotalamus düzeyinde TSH salgısını baskılayıcı etkileri gösterilmiştir. TRH aynı zamanda T3 hormonunun hipofiz üzerindeki geribildirim etkisini yönlendirir. TRH arttığı zaman T3'ün inhibisyon eşiği yükselir ve hipofiz T3'e daha az duyarlı olur. TRH azaldığı zaman ise hipofiz T3 inhibisyonuna çok duyarlı duruma gelir (Şekil 2.1) (32,33,34).

Şekil 2.1 Tiroid Hormon Regülasyonu



2.3.4 Tiroid fonksiyon testleri

2.3.4.1 TSH

TSH moleküler ağırlığı 30000 dalton civarında $\alpha\beta$ dimer yapısında sahip bir glikoproteindir (35). TSH ön hipofizdeki tirotop hücrelerden salgılanır. Hipotalamus-hipofiz ekseninin sağlam olduğu ve hastalık veya ilaç kullanımı olmadığı durumlarda TSH düzeyi, tiroidin hormon sentezi ve tiroid hormon replasman tedavisinin yeterliliği hakkında tam bilgi verir. Serum sT4 ve TSH düzeyleri arasında negatif ilişki vardır. Hipofiz bezi tiroid hormon düzeyine çok duyarlı olup minimal azalma veya artmada TSH düzeylerinde logaritmik değişiklikler olur. Serum sT4 düzeyinin azalıp TSH'nın artmadığı durumlarda ise santral hipotiroidi, ilaç alımının yanı sıra TSH reseptör mutasyonları ve biyolojik aktivitesi düşük, immunoreaktif TSH varlığı düşünülmelidir (32).

TSH ölçümü için geliştirilmiş değişik duyarlılık derecelerine sahip ölçüm metodları bulunmaktadır. Birinci jenerasyon TSH ölçümleri, radioimmunolojik testler, 1 mU/L duyarlılığa sahip olup normal değerleri düşük değerlerden ayırma özelliğine sahip değildir. Elektrokemilüminesans immunojik test gibi daha yeni teknikler ile daha yüksek duyarlılık sağlanabilmektedir. İkinci jenerasyon ölçümler 0.1 mU/L, üçüncü jenerasyon ölçümler ise 0.01 mU/L, dördüncü jenerasyon testler ise 0.001 mU/L duyarlılığa sahiptir. Günümüzde, piyasada en sık bulunan ve duyarlılığı en yüksek test üçüncü jenerasyon testleridir (36).

2.3.4.2 Serbest tiroid hormonları

Dolaşımda tiroid hormonlarının çok az bir kısmı serbest halde bulunur. Metabolik olarak aktif olan tiroid hormonları serbest tiroid hormonlarıdır. Bu nedenle tiroid fonksiyonlarını değerlendirirken serbest tiroid hormonlarının ölçümü en önemli parametre olarak kabul edilir.

Serbest tiroid hormonları hipertiroidide artar, hipotiroidide azalır, dolaşımdaki düzeyleri tiroid bağlayıcı globulinden etkilenmez. Serbest tiroid hormon düzeylerinde değişiklik olmasına rağmen metabolik olarak ötiroidinin korunduğu iki durum vardır. Bunlar tiroid hormon rezistansı ve tiroid dışı hastalıktır. Tiroid hormon direncinde artmış serbest tiroid hormonları bulunmasına rağmen metabolizmada artış gözlenmez. Tiroid dışı hastalıkta ise hipotiroidi bulguları görülmezsizin serbest tiroid hormonlarında düşme görülür (32).

Serbest tiroid hormon seviyelerinin hesaplanması için çeşitli yöntemler mevcuttur. Tiroid bağlayıcı globulinden, hormonlar denge diyaliz veya ultrafiltrasyon yöntemiyle serbest

formlara ayrıştırılır. Daha sonra radioimmün testler, kromatografi veya immunometrik testler ile doğrudan ölçülür (37).

2.3.4.3 Tiroid Otoantikörleri

Anti-mikrozomal (Anti-TPO) ve Anti-tiroglobulin (Anti-TG) antikörleri otoimmün tiroid hastalıklarının tanı ve izleminde kullanılır. Anti-TPO antikörleri erişkin grubunda Hashimoto tiroiditi olan hastaların % 95'inde, Graves hastalarının % 85'inde saptanmaktadır, aynı şekilde anti-TPO antikörleri % 60 ve % 30 oranında Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalarında pozitifdir. Subakut tiroiditte de düşük düzeylerde otoantikör pozitifliği görülebilir (37). TSH reseptör blokan antikörleri özellikle hipertiroidinin ayırıcı tanısında Graves hastalığının tanısını desteklemek amacı ile kullanılır (32).

Duyarlı radioassay ve kantitatif enzim-bağlı immunolojik testlerin (ELIZA) gelişmesi ile anti-TPO ve anti-TG düzeyleri çalışılabilmektedir (32).

2.3.5 Tiroid bezi hastalıkları

2.3.5.1 Hipotiroidi

Amerika Birleşik Devletleri'nde hipotiroidi ya da diğer adıyla tiroid bezi yetmezliği erişkinlerde en sık görülen endokrin bozukluktur. Kadınların %2'sini, erkeklerin %0.2'sini etkilemektedir (38). Çocuk popülasyonda ise prevalansı %0.15 olup, kız erkek oranı 2.8:1 'dir (39). Konjenital hipotiroidi dışında Türkiye'de bu konuyla ilgili yapılmış istatistik çalışma bulunmamaktadır.

Hormon eksikliği tiroid bezinin gelişimsel veya fonksiyonel bir kusuruna bağlı ise primer hipotiroidi, santral uyarı eksikliğine bağlı ise; hipofiz kaynaklıysa sekonder, hipotalamik kaynaklıysa tersiyer olarak sınıflandırılır. Gerek primer, gerek santral kökenli hipotiroidiler doğumsal veya edinsel olabilirler (33).

Primer hipotiroidi, tiroid bezinde T4 ve T3 yapımının azalması ile oluşur ve en sık görülen hipotiroidi şeklidir. Sadece TSH'nın yükseldiği, sT4 konsantrasyonunun normal olduğu primer kompanse hipotiroidi ve TSH'nın yükseldiği, sT4'ün düştüğü aşık hipotiroidi olmak üzere iki gruba ayrılır.

Primer hipotiroidi doğumsal veya edinsel olabilir. Edinsel hipotiroidinin en sık nedeni kronik otoimmün tiroidittir. Otoimmün tiroiditler guatrla seyreden, klasik Hashimoto hastalığı ve guatrsız seyreden, atrofik tiroidit olarak ikiye ayrılırlar. Hipotiroidisi olan bir hastada antitiroid antikörlerinin yüksek saptanması kronik otoimmün tiroidit tanısı koymak için

yeterlidir. Etkilenen hastaların % 95'inden fazlasında anti-TPO ve anti-TG antikorları pozitiftir. Kronik otoimmün tiroiditin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, ailesel yatkınlık genetik çalışmalarda gösterilmiştir. Ek olarak, hamilelik, ileri yaş, enfeksiyonlar, tiroid bezinin ışınlanması ve yüksek iyot tüketimi de kronik otoimmün tiroidit için risk faktörleridir.

Edinsel primer hipotiroidinin diğer nedenleri arasında tiroid bezi cerrahisi ve radyasyon (radyoaktif iyot veya eksternal ışınal radyasyon) bulunmaktadır. HL tedavisi alan çocuklarda eksternal ışınal radyasyon sonrasında hipotiroidi sık görülmektedir. Edinsel primer hipotiroidinin ender görülen nedenleri arasında hemakromatozis, resorsinol gibi çevresel nedenler, lityum, iyot ve amiodaron gibi ilaçlar bulunmaktadır (33).Çocukluk ve adolosan yaş grubunda edinsel hipotiroidi nedenleri tablo 2.11'de verilmiştir.

Doğumsal primer hipotiroidi vakalarının % 85'i tiroid bezinin gelişme kusuruna (tiroid aplazisi, ektopik tiroid) yaklaşık % 10'u tiroid hormon sentez kusuruna, %5'i transplasenter geçen blokan antikorlara (TRAB) bağlı olarak ortaya çıkar (33). Tiroid hormon sentez kusuru bazen erken çocukluk çağına hatta ergenliğe kadar bulgu vermez. Parsiyel eksikliğin görüldüğü hastalarda bulguların ortaya çıkış zamanı bireyin iyot düzeyi ile yakından ilgilidir, bu hastalar tiroid hormon seviyelerinde azalma olmadan sadece guatr ile prezente olabilirler.

Geçici primer hipotiroidi, geçici tiroidit sonrasında ortaya çıkabilir. Normal tiroid antikor düzeyi olan hastalarda, yeni saptanmış hipotiroidi vakalarında, tiroid bezinde ağrı ve hassasiyeti olanlarda, geçici tirotoksikozu olmuş hastalarda tiroidit düşünülmelidir. Çoğu hasta tedavi gerektirmeden iyileşse de ve bazı hastalarda hipotiroidiye ait belirtiler nedeniyle tedavi gerekse de izleyen dönemde tedavi azaltılarak kesilebilir (38).

Santral hipotiroidi ise TSH eksikliğine (sekonder, hipofizer) veya TRH (tersiyer, hipotalamik) eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Primer hipotiroidi vakalarının % 0.1'i kadar sıklıkta santral hipotroidi vakası görülmektedir (38). Santral hipotiroidi vakalarının en sık nedeni hipofiz adenomu ya da kraniofarengiomadır, daha az sıklıkla bu bölgeye cerrahi ya da radyasyon tedavisi uygulanması sonrasında gelişir. Germinoma, glioma, meningioma ve kordoması olan hastalarda da santal hipotiroidi gelişebilir. Sarkoidoz, hemakromatoz ve Langerhans hücreli histiyositoza bağlı tersiyer hipotiroidi gelişebilir. TRH reseptör gen mutasyonu veya TSH β -subunit gende homozigot mutasyonu olan hastalarda da izole santal hipotiroidi gelişir.

Santral hipotiroidisi olan vakalarda tipik olarak düşük sT4 düzeyi, düşük veya normal TSH düzeyi mevcuttur. Steroid veya dopamin tedavisi altındaki hastalarda da bu biyokimyasal değişiklikler görülebildiğinden, santral hipotiroidi tanısı konmadan önce bu olasılık dışlanmalıdır. Santral hipotiroidi tanısı konan her hasta adrenokortikotropin, gonadotropin ve büyüme hormonu eksikliği açısından araştırılmalı ve mutlaka hipofiz manyetik rezonans görüntüleme istenmelidir.

Tiroid hormon direnci, dokuların tiroid hormonlarına direnç göstermesi sonucunda ortaya çıkan dominant geçişli bir sendromdur. T3'ün aktivitesini kaybetmiş tiroid reseptörlerine(TR α 1, TR β 1 ve TR β 2) bağlanamaması sonucunda periferik dokular tiroid hormonuna dirençli hale gelir ve fonksiyonel hipotiroidi ortaya çıkar. Etkilenen bireylerin sT4 ve sT3 düzeyleri yüksek, TSH düzeyleri normal ya da hafif yüksektir.

Tablo 2.11 Çocuk ve adolesan yaş grubunda edinsel hipotiroidi nedenleri

Primer Hipotiroidizm	Kronik otoimmün tiroidit
	İyot eksikliği (endemik guatr)
	Geç başlangıçlı tiroid disgenezisi veya dishormonogenezis
	Jeneralize tiroid hormon direnci
	Karaciğerde infantil hemanjiyom
	Radyoterapi
	Radyoaktif iyot tedavisi
	İlaç kullanımı (iyot,lityum, metimazol)
	Tiroidektomi
Santral hipotiroidizm	Hipofiz-hipotalamus tümörleri
	Cerrahi-radyoterapi
	İnfiltratif hastalıklar (sarkoidoz, histiyosiyoz)
	İskemik nekroz
	Otoimmün hipofizit
	Kafa travması
	Santral sinir sistemi enfeksiyonları
	İdiyopatik

Hipotiroidinin genel belirti ve bulguları yorgunluk, soğuk intoleransı, guatr, büyüme ve gelişme geriliği, püberte bozuklukları, bradikardi, kabızlık, hipotermi, kilo alımı, kuru cilt dokusu, derin tendon reflekslerinde azalma ve kas psödohipertrofisidir. Belirti ve bulguların hiç biri özgül ya da duyarlı değildir. Hastada biyokimyasal olarak ciddi hipotiroidi varlığında

bile bulgular silik olabilir. Öykü alırken hastaların uyku düzeni, okul başarısı, tuvalet alışkanlıkları, sıcak veya soğuk tercihleri mutlaka sorulmalıdır. Fizik muayenede tiroid bezi palpasyonuna ek olarak, derin tendon reflekslerine ve kas gücüne bakılmalıdır. Kronik otoimmün tiroidit saptanan bir hastada eş zamanlı otoimmün poliglandüler sendrom olabileceğinden tip 1 Diabetes mellitus , Addison hastalığı ve pernisyöz anemi açısından sorgulanmalıdır (33).

Hipotiroidi şüphelenen her hastada mutlaka serum TSH ve sT4 istenmelidir. Primer hipotiroidi saptanan hastaların TSH düzeyi yüksek saptandığından prematürel dışında yenidoğanda tarama amaçlı sadece TSH bakılabilir [prematürelde TSH yükselmesi gecikebilir] (41). Primer hipotiroidide TSH yüksek, sT4 konsantrasyonu normal veya TSH yüksek, sT4 düşük olabilir. Santral hipotiroidisi olan hastalarda sT4 düşük, TSH düşük veya uygunsuz şekilde normal olabilir. Tiroid hormon rezistansı olan hastalarda sT4 ve sT3 düzeyleri yüksek, TSH düzeyleri normal ya da hafif yüksektir.

Hipotiroidi saptanan tüm vakalarda tedavide ilk seçenek levotiroksindir (L-T4). Tedavide amaç TSH düzeylerini 0.5-3.0 µU/ml arasında, sT4 düzeyini ise normal sınırların üst aralığında tutmaktır. Tedavi başladıktan sonra biyokimyasal olarak stabil seyreden ancak büyüyen ve gelişen çocuklarda 4 ila 6 haftada bir hormon düzeylerine bakmak yeterlidir. Hastalar hedef boylarına ulaştıktan sonra tetkikler yılda bir yapılabilir(38).

2.3.5.2 Guatr

Guatr, doğumdan itibaren her yaşta saptanabilen çocukluk yaş grubunun en sık görülen tiroid bezi hastalığıdır (32). Yordam ve ark., orta derecede iyot eksikliğinin görüldüğü Ankara yöresinde yaşları 6-15 arasında değişen 2155 okul çağı çocuğunda palpasyon ile guatr taraması yaptıkları çalışmada, guatr sıklığını % 35 olarak saptamışlardır (42).

Guatr hormonal veya immunolojik bir uyarı, inflamatuvar, proliferatif, infiltratif ve metabolik bozukluklar sonucunda tiroid bezinde büyüme hali olarak tanımlanmaktadır(32).

Tiroid bezinin palpasyonla değerlendirilmesine göre yapılan sınıflandırmalar bulunmakta olup en sık kullanılan sınıflandırma tablo 2.12'de verilmiştir (43).

Tablo 2.12 WHO'ya göre guatr evreleme

Evre 0: Görünen veya palpe edilen guatr yok.
Evre 1: Boyun normal pozisyonda iken görünen guatr yok ancak palpe edilebilir. Büyümemiş tiroid bezi içinde palpe edilebilen nodül varlığı
Evre 2: Boyun normal pozisyonda iken gözle görülen büyümüş tiroid bezi varlığı.

Guatr olgularında tiroid bezinin büyüklüğünün yanı sıra kıvamı, hassasiyeti, nodül veya servikal lenf nodu varlığı da önemlidir. Lastik kıvamında tiroid bezi Hashimoto tiroiditini düşündürürken, sert kıvamlı tiroid bezinde malignite ihtimali yüksektir. Tiroid bezi içinde çok sayıda nodül palpe edilmesi iyot eksikliğine bağlı multinodüler guatr veya Hashimoto tiroiditi, tek ve sert nodül ise maligniteyi düşündürür.

Tiroid hastalıklarının pek çoğunun ortak bulgusu olan guatr, çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırmalardan birinde, tablo 2.13'te gösterildiği gibi, guatr konjenital ve edinsel olmak üzere iki başlık altında toplanmıştır (32).

Dünyada yaklaşık 1.5 milyar insan iyot eksikliği riski taşımaktadır ve iyot eksikliğinde en sık görülen bulgu endemik guatrdır. Özellikle ağır iyot eksikliğine bağlı guatr prevelansının en yüksek olduğu yaş grubu adölesan yaş grubudur. Kızlarda daha sıktır. Vakaların çoğunda aile öyküsü bulunur. Tiroid bezinin büyümesi genellikle tüm bezi ilgilendiren yaygın bir büyümedir. Hastaların yarısında kıvamı serttir. Orta ve ağır derecede iyot eksikliğine bağlı guatrı olan çocuklarda subklinik, hafif veya aşikar hipotirodi görülür. TSH normal veya yüksek, tiroid sintigrafisi normaldir. Tiroid otoantikörleri negatiftir. Bu hastalarda T3 düzeyi genellikle yüksek bulunur. T3 yüksekliği iyot eksikliği durumunda tiroid bezinden T3 yapımının tercih edilmesine bağlıdır. Bu hastaların profilaksisinde iyot, tedavisinde ise L-T4 kullanılır (32,33).

Tablo 2.13 Guatr yapan nedenler**A) Konjenital guatr yapan nedenler**

1. Tiroid hormon sentezinin doğumsal bozuklukları
 - Dishormonogenezis
2. Maternal antikorların plasenta yolu ile geçişi
 - TSH reseptör blokan antikorlar
 - TSH reseptör stimulan antikorlar
3. Annenin antiroid ilaç veya guatrojen kullanımı
 - Propiltiurasil, metimazol veya karbimazol
 - İyot veya iyot içeren ilaç alımı
4. Genetik mutasyonlar
5. Tiroid hemiagenezi
6. Tiroid tümörleri

B) Edinsel guatr yapan nedenler

1. İnflamatuar nedenler (tiroiditler)
 - Kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi)
 - Subakut granülamatöz tiroidit
 - Akut süperatif tiroidit
2. Kolloid guatr
3. İyot eksikliğine bağlı guatr
4. Guatrojen maddelere bağlı guatr
 - İyot, lityum ve amiodarone gibi ilaçlar, guatrojen madde içeren yiyecekler
5. Toksik guatr
 - Graves hastalığı
 - Otonom fonksiyon gösteren tiroid adenomları
6. Nodüler guatr
7. Tiroid adenomları
8. Tiroid karsinomları
9. Tiroidin infiltratif hastalıkları

2.3.5.3 Hipertiroidi

Hipertiroidi dolaşımında serbest tiroid hormonlarının artmasına bağlı olarak periferik dokulardaki hipermetabolik bir durumdur. Çocuklarda 1:5000 sıklıkta görülür. En sık 11-15 yaş arasındadır. Kızlarda baskındır.(K/E: 5/1) Hipertiroidinin klinik tablosuna tirotoksikoz adı verilir (33). Graves hastalığı çocukluk çağı hipertiroidisinin en sık (%95) nedenidir (44). Çocukluk çağında hipertiroidi yapan hastalıklar tablo 2.14'te verilmektedir (32).

Tablo 2.14 Çocukluk çağında hipertiroidi yapan hastalıklar

<ol style="list-style-type: none"> 1. Tiroid kökenli hastalıklar <ul style="list-style-type: none"> • Graves hastalığı • Toksik adenom • Toksik nodüler guatr • McCune-Albright sendromu • TSH reseptör gen mutasyonu • Tiroiditler (kronik otoimmün tiroidit ve subakut tiroidit) 2. Pitüiter kökenli hastalıklar <ul style="list-style-type: none"> • TSH salgılayan pitüiter adenom • Pitüiter tiroid hormon rezistansı 3. Diğer <ul style="list-style-type: none"> • Eksojen tiroid hormon alımı • İyot alımına bağlı (Jod-Basedow fenomeni) • HCG salgılayan tümörler
--

Tüm çocukluk çağı tiroid hastalıklarının % 15'ini oluşturan Graves hastalığı, çocukluk çağı hipertiroidilerininin % 95'inin oluşturur. Otoimmün bir hastalıktır. Hastaların % 60'ının ailesinde otoimmün hastalığı olan bireyler bulunmaktadır. Graves hastalığında HLA-A1, B8, ve DR3 pozitifliği sık görülür (32). Monozigotik ikizlerde Graves hastalığı % 20-60 oranında konkordans gösterir (45). Enfeksiyonlar, sigara kullanımı, stres, iyot ve iyot içeren ilaçlar, östrojen diğer predispozan faktörlerdir (46).

Graves hastalığı tiroide karşı gelişmiş antikorlarla karakterizedir. Graves hastalığında rol oynayan primer otoantijen TSH reseptörüdür. Tiroid bezinde ve orbita arkasında

lenfositlerde ve plazma hücrelerinde artış söz konusudur. Ancak süpresör hücrelerde ortaya çıkan yetersizliğin TSH antijenine duyarlaşmış T yardımcı hücrelerinin ekspresyonuna ve B hücreleriyle etkileşimlerine ve yine bu hücrelerin plazma hücrelerine dönüşümlerine yol açtığı, bunun sonucunda da tiroid reseptörlerini stimüle edici antikor yapımının ortaya çıktığı sanılmaktadır. Sonuçta bu antikorlar TSH reseptörlerine, tiroglobuline ve tiroid peroksidoza karşı gelişir. TSH reseptör antikorları stimülan ve blokan olmak üzere iki çeşittir. Bu antikorlar TSH reseptörlerinin ekstrasellüler kısmına bağlanarak etki gösterirler. Graves hastalığında tipik olarak stimülan antikorlar bulunur ve hipertiroidiye neden olur. TSH blokan antikorlar genellikle kronik otoimmün tiroiditli olgularda görülmesine rağmen Graves hastalığında da stimülan antikorlar ile birlikte bulunabilir. Her iki antikor arasındaki denge Graves hastalığının seyrini ve şiddetini belirler.

Tirotoksikoz sinirlilik, çarpıntı hissi, sıcak intoleransı, uykusuzluk, terleme, tremor, iştah artması, okul performansında azalma, kas güçsüzlüğü gibi belirtilerle sinsi olarak başlar. Artan iştaha karşı bazı çocuklarda belirgin kilo kaybı görülür. Graves hastalığının hemen tüm belirtileri hiperaktif sempatik sinir sistemi belirtilerini andırır. Taşikardinin belirgin olmadığı hastalarda bile nabız basıncı artmıştır ve kalp atımı gözle farkedilebilir.

Hemen her hastada (% 98) guatr vardır ve guatrın büyüklüğü değişkendir. Tiroid bezinin yüzeyi düzgün ve palpasyonda yumuşak ve ağrısızdır. Göz bulguları çocuklarda erişkinlere göre daha nadirdir. Proptozis, göz kapağı retraksiyonu, kemozis, keonjuktival damarlanmalarda artış, periorbital ödem, göz sulanması, gözde ağrı ve diplopi en önemli göz bulgularıdır. Hastalık başlamadan aylar önce göz bulguları ortaya çıkabilir. Taşikardi, hipertansiyon, ellerde fark edilen ince tremor, derinin terli ve sıcak olması, derin tendon reflekslerinin artması diğer belirgin bulgulardır.

Graves hastalığında serum total ve serbest tiroid hormon düzeyleri artmış ve TSH düzeyi çok baskılanmıştır. Hipertiroidi kliniği olduğu halde TSH düzeyi baskılanmamış hastalarda pituiter adenom veya tiroid hormon direnci akla gelmelidir (30,31). Tiroid reseptör blokan antikorları (TRAB), Anti-TPO, Anti-TG antikorları hastaların büyük kısmında pozitif saptansa da hiç biri Graves hastalığı için özgül değildir, Hashimoto tiroiditi ve subakut tiroiditte de saptanabilirler (45).

Tedavi tıbbi tedavi, radyoaktif iyot tedavisi ve cerrahi olmak üzere üçe ayrılmaktadır. Çocuklarda antitiroid ilaçlarla tıbbi tedavi ilk seçenek olarak kabul edilmektedir. En sık kullanılan ilaçlar tionamid grubundaki antitiroid ilaçlar propiltiourasil ve metimazoldur.

Propiltiourasil kullanımına bağlı karaciğer yetmezliği ve ölüm vakaları bildirildiğinden son yıllarda metimazol daha çok tercih edilmektedir (47).Diğer bir tıbbi tedavi seçeneği iyot tedavisidir. Radyoaktif iyot tedavisi çocuk hastalarda tartışmalı olmakla birlikte medikal tedaviye yanıt vermeyen adolosan hastalarda kullanılmaktadır. Cerrahi tedavi ise genellikle medikal tedaviye yanıt vermeyen, çok büyük guatrı olan, radyoaktif iyot tedavisi almayı reddeden veya ağır oftalmopati nedeniyle radyoaktif iyot tedavisi uygulanamayan hastalarda kullanılır (32).

2.3.5.4 Tiroid nodülleri ve kanserleri

Amerika .Birleşik .Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, yaşları 11-18 arasında değişen çocuklarda, tiroid nodüllerinin sıklığı % 3.7 olup, insidansı % 0.46 - % 1.5'tur (48). Ezzat ve ark. erişkin hastalarda yaptıkları bir çalışmada, asemptomatik olan hastalarda tiroid palpasyonu ile % 21'inde tiroid nodülü saptamış ve % 67'sinde tiroid USG'de anomal bulgulara rastlamışlardır (49). Nodül oluşma riski yaş, iyot eksikliği ve baş-boyun bölgesine radyoterapi alma öyküsü ile artış göstermektedir. Çocukluk ağında tiroid nodüllerinin malign olma riski erişkinlerden daha yüksektir. Erişkinlerde tiroid nodüllerinin ortalama % 5'i malign iken çocukluk çağında bu oran % 20-25 arasında değişmektedir. Solid nodüllerde tiroid kanseri riski en yüksek, kistik nodüllerde en düşüktür. Çoklu nodüler guatrda tiroid kanseri gelişme riski % 1-7, tek nodüllerde % 10-15 bulunmuştur. Tiroid nodülünde maligniteyi ve selim tanıyı destekleyen bulgular tablo 2.15'te verilmiştir (32).

Tiroid nodülü olan her hastada serum TSH ve T3,T4 düzeyleri çalışılmalıdır. Baskılı ve normalden düşük TSH düzeyleri otonom olarak çalışan bir adenom veya toksik multinodüler guatr düşündürür. Artmış TSH düzeyleri ise hipotiroidi ve ağırlıklı olarak Hashimoto tiroiditini akla getirir.

Ultrasonografi tiroid nodüllerini belirlemede en iyi yöntemdir; duyarlılığı % 95'e ulaşmaktadır. Tiroid sintigrafisi tiroid bezinin ve nodülün fonksiyonunu değerlendirmede standart bir yöntemdir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi tek tiroid nodülü veya dominant nodülü olan çoklu guatrlı olgularda nodülün selim veya habis ayırımını yapmakta kullanılan en etkili yöntemdir. Sitolojik incelemede nodülün selim olduğu kanıtlanan bazı hastalarda tiroksin tedavisi ile TSH süpresyonu, nodülde büyümeyi durdurabilmekte, hatta bazı hastalarda küçülme sağlayabilmektedir. Unutulmaması gereken nokta çocuklarda tiroid nodüllerinin habis olma riskinin erişkinden daha fazla olması ve özellikle iyi diferansiye tiroid

kanserlerinde TSH süpresyon tedavisi ile belirgin küçülme sağlanabilmektedir, bu nedenle ince iğne aspirasyon biyopsisi olmayan çocuklarda daha tedbirli kullanılmalıdır (32).

Tablo 2.15 Tiroid nodülünde malign tanıyı destekleyen bulgular

❖ **Tiroid nodülünde malign tanıyı destekleyen bulgular**

- 20 yaş altı veya 70 yaş üzeri vakalar
- Erkek cinsiyet
- Disfaji ve disfoni bulguları
- Boyuna RT uygulanma öyküsü
- Sert ve hareketsiz nodül
- Servikal lenfadenopati varlığı
- Dominant nodülü olan multinodüler guatr

❖ **Tiroid nodülünde selim tanıyı destekleyen bulgular**

- Ailede otoimmün hastalık olması
- Ailede selim tiroid nodülü veya guatr olması
- Tiroid hormon disfonksiyon varlığı (hipotiroidizm, hipertiroidizm gibi)
- Nodülde ağrı ve hassasiyet olması
- Dominant nodülü olmayan multinodüler guatr veya 1 cm'den küçük tek nodül varlığı

Tiroid kanseri çocukluk çağında en sık görülen 3. solid malignitedir. Çocukluk yaş grubunda en sık adelenoslarda görülmekte olup, süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde nadirdir. Erişkinlerde tiroid kanseri riski kız/erkek oranı: 4/1'dir. Çocuklarda bu oran daha az olmakla birlikte 11 yaşın altındaki çocuklarda cinsiyet ayırımı göstermez (48).

Tiroid kanseri için en önemli risk faktörü radyasyona maruz kalmaktır. Eksternal RT'ye maruz kalınan zaman ile tanı konduğu ana kadar geçen süre yaklaşık 5 yıldır, 20 yılda maksimum düzeye ulaşır, 20 yılda risk daha yüksek seyretse de zamanla azalır. Eksternal radyasyon ile tiroid kanseri arasında 10 cGy düşük dozlardan başlayıp 1500 cGy' e kadar artan linear doz- cevap ilişkisi mevcuttur. Küçük yaşlarda eksternal radyasyon tedavisi alanlarda risk artar. 1 gy (100 rad) eksternal radyasyona maruz kalan çocuklarda tiroid kanseri riski 7.7 kat artmıştır. İyot tüketiminin az olduğu ülkelerde, differansiye tiroid kanserleri tiroid kanserleri vakalarının % 80'ni oluşturmaktadır olup, en sık (% 60-80) görülen histopatoloji papiller tiroid kanseridir (50). Tiroid kanserlerinin çeşitli genetik belirleyiciler ile birlikteliği

gösterilmiştir. RAS ve RET proto-onkojenler, p53 varlığının yanı sıra, özellikle papiller ve folliküler karsinomlarda kromozomal patolojiler saptanmıştır. RET proto-onkojeni ailevi medüller tiroid karsinomunda genetik tarama amacı ile kullanılmaktadır.

Tiroid bezi kanserleri başıca dört tiptir; papiller karsinom, folliküler karsinom, anaplastik karsinom ve medüller karsinom. En sık görülen papiller ve ikinci sıklıktaki folliküler karsinomun prognozları diğer iki kanser tipine göre daha iyidir.

Tiroid kanserli hastaların fizik muayenesinde tiroid bezi lokalizasyonunda bir veya daha fazla ağrısız, sert, alttaki dokulara yapışık nodül palpe edilir. Nadiren nodüller ağrılıdır, bu bulgu genellikle nodül içine kanamanın işaretidir. Servikal lenfadenopatilerin nodüle eşlik etmesi kanser şüphesini güçlendirir (32).

Tiroid kanserlerinin primer tedavisi cerrahidir. Tiroid bezi totale yakın çıkarılır ve yüksek doz tiroid hormonu verilerek süpresyon yapılır. Multisentrik papiller kanser olasılığı hatırdta tutulmalıdır. Vakaların yarısında yakın lenf nodülleri tutulmuştur. Tiroidektomiden sonra 30-100 μ Ci I-131 verilmesi ablasyon için uygundur.

Tiroidektomiden sonra tüm hastalara yeterli dozda tiroksin verilerek ötiroid durum sağlanmalıdır. Periyodik olarak tiroglobulin (TG) düzeyine bakılır. TG 5 ng/ml altında tutulmalıdır. Evre 1 olarak değerlendirilen çapı 2 cm'den küçük tümörlerde hastaların % 95'inde yaşam süresi 25 yıldan fazladır. Tümör boyutlarının daha büyük olması, yaygın metastaz ve ağır atipik hücre yapısı durumlarında bu süre kısalmır (33).

2.3.6 Radyoterapi – Kemoterapi ve Tiroid İşlevi

Kanser tedavisi sırasında radyasyona maruz kalan tiroid bezi hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının etkilenmesine bağlı olarak sekonder ya da tiroid bezinin doğrudan etkilenmesine bağlı primer olarak hasar görebilir. Bunun sonucunda da tiroid disfonksiyonu, nodülleri ve nadir olarak tiroid kanseri ortaya çıkabilir (51). Hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini radyasyona duyarlı olup hasarın boyutu doza bağımlıdır (52,53). TSH eksiliği ve santral hipotiroidi kranial veya kraniospinal RT'den sonra görülebilir, ancak < 40 Gy altındaki dozlarda nadirdir. Ancak TSH ve tiroid hormonu seviyelerinin normal olmasına rağmen düşük doz RT'nin TSH sekresyonu üzerinde az miktarda bir hasar oluşturduğunu öne süren bazı kanıtlar vardır (51). Bazal ve uyarılmış TSH salgılanmasında anormalliklere ötiroid kanser hastalarında sık rastlanmaktadır. Artmış bazal ve uyarılmış TSH değerleri ve serbest T4 normal olduğu halde TRH testine verilen TSH yanıtındaki anormalliklerin radyasyon tedavisinden 12 ay sonra ve

daha uzun dönemde görülebileceği bildirilmiştir (54,55). Kanser sağkalımı gösteren ötiroid erişkin hastalarda bazal ve uyarılmış TSH değerlerindeki artış bir çok nedene bağlı olabilir. Bunların arasında en önemlileri tiroid bezine doğrudan uygulanan RT, kraniospinal RT, hatta kranial RT'den saçılan radyasyondur (54). Boyun bölgesinde doğrudan uygulanan >18 Gy üzerindeki dozlar sonucunda, çoğu zaman düşük T4 ve yüksek TSH ile hipotiroidi görülür. Radyasyon dozu, cinsiyetin kız olması, tanı sırasında ileri yaş risk faktörlerini oluşturmakla birlikte en riskli dönem radyasyon tedavisinden 5 yıl sonraki zamandır. Van Santen ve ark. servikal bölgeye ışın tedavisi alan ve kanserden sağkalım gösteren 205 genç erişkinin % 26.8'nde tiroid işlev bozukluğu saptamışlardır (56).

Ferster ve ark.'nın 9 ALL hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, indüksiyon tedavisi sonrasında görülen serum sT4 ve T4 değerlerindeki düşüğe bağlı oluşan tiroid işlev bozukluğunun L-asparaginaz'a, geç intensifikasyon döneminde görülen düşük tiroglobulin ve T3 seviyelerinin glukokortikoidlere bağlı oluştuğunu bildirmişlerdir (57). Stuart ve ark.'nın, tedavi başlangıcından ortalama 30 ay sonra testis kanseri nedeniyle kemoterapi görmüş 27 hastayı inceledikleri çalışmada, iki hastada saptanan TSH yüksekliğinin sisplatin ve vinblastinin kümülatif dozuyla ilişkili olduğu saptanmıştır (58). L-asparaginaz tedavisinin tiroid hormon bağlayıcı proteinin yapımını baskılayarak ya da hipotalamus veya hipofiz üzerine etki ederek hipotiroidiye neden olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır (58,59). Farmakolojik dozlarda glukokortikoidlerle kısa süreli tedavide TSH ve prolaktin salınımının baskılandığı bilinmektedir. Glukokortikoidler eş zamanlı plazma tiroid bağlayıcı globulin konsantrasyonunu düşürürken periferde T4'ün T3'e dönüşümünü de inhibe ederler (60). Vinkristinin tirositlerin mikrotübüler filamanlarını etkileyerek tiroglobulin salınımı ve tiroid hormon sekresyonunu etkilediği düşünülmektedir (62). Son yıllarda kemoterapinin tiroid fonksiyonu için bağımsız bir risk faktörü olmadığı, ancak radyasyona bağlı oluşan hasarı arttırdığı kabul edilmektedir (54). Kemoterapinin geç dönemde tiroid fonksiyonları üzerine zararlı etkisi olmadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur (51). Van Santen ve ark.'nın sadece kemoterapi almış 291 hastada yaptıkları çalışmada, kemoterapinin tiroid işlev bozukluğunu arttırdığında dair bir kanıt bulunamamıştır (56).

Boyun bölgesine uygulanan radyasyon aynı zamanda selim (adenom, fokal hiperplazi, kolloid nodüller) ve malign (papiller karsinom) tümörlerin gelişimine de yol açmaktadır. Sklar ve ark. , Hodgkin lenfomadan 2-20 yıl arasında sağ kalım gösteren 1791 hastada yaptıkları çalışmada tiroid nodülü riskinin kontrol grubuna göre belirgin olarak arttığını bulmuşlardır (RR:27; p<0,0001) ve yine aynı çalışmada tiroid kanseri riskinin kontrol grubuna

göre 18.3 kat artmış olduğunu göstermişlerdir (63). Tiroid tümörü riski radyasyon dozu, genç yaş ve kız cinsiyet ile artmaktadır (64). Tucker ve ark. kanser tanısı almış ve tanı anından itibaren 2 sene geçmiş 9170 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, tiroid kanseri riskini genel popülasyona oranla 53 kat artmış olarak bulmuşlardır (65).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma grubununun tanımlanması

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda 1993-2005 seneleri arasında tedavi görmüş, tedavinin bitiminden itibaren en az 2 yıl geçmiş, yaşları 6-25 yıl arasında değişen, ulaşılabilen toplam 80 lösemi ve lenfoma hastası alındı. Olguların 44'ü ALL, 26'sı HL, 5'i AML, 3'ü BL, 1'i süt çocuğu ALL ve 1'i ABHL idi. AML, sütçocuğu ALL, BL ve ABHL olguları sayıca az olması nedeniyle iyi bir dağılım göstermeyeceğinden istatistiksel yöntemlerle değerlendirmeye alınmadı. Çalışmamız, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı ve Büyüme-Gelişme ve Endokrinoloji Bilim Dalı ile ortak olarak yürütüldü. Tedavi öncesinde tiroid işlev bozukluğu öyküsü olan veya tiroid işlev bozukluğu tedavi bitiminden itibaren 2 sene içinde saptanmış olan hastalar çalışmaya alınmadı. Vakaların karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının çalışma esnasında normal olmasına dikkat edildi.

70 hastanın 36'sı Büyüme-Gelişme ve Endokrinoloji Bilim Dalı'ndan takipli idi. Takipsiz olan 34 hastanın 17'sine geç endokrinolojik yan etkilerin izlemi amacıyla dosya açıldı. Yaşları 18'i geçmiş veya il dışında ikamet eden 17 hastanın tetkikleri istendikten sonra bu konuyla ilgili bilgilendirildi ve takiplerinin devamı için en yakın Endokrinoloji birimlerine yönlendirildi.

Haziran 2009 tarihinde başlayıp Ağustos 2010 tarihinde sonlandırılan çalışma için hastalara ait veriler Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim dalı arşivinde kayıtlı hasta dosyalarından elde edildi. Taranan dosyalardan hasta adı, doğum tarihi, cinsiyeti, tanı tarihi, kanser tiplendirmesi, risk grubu, uygulanan tedavi protokolü, radyoterapi türü ve dozu kaydedildi.

Çalışmaya katılan 44 ALL, 26 HL hastasının tümü bu dönemde remisyonunda idi. Hastaların 44'ü erkek, 26'sı kız ve yaş ortalaması $15,2 \pm 4,8$ yaş (6-25 yaş) idi. Erkek hastaların yaş ortalaması $15,4 \pm 4,8$ yaş (6-24 yaş), kız hastaların yaş ortalaması $14,9 \pm 4,9$ (6-25) yaş idi. Ortalama tanı yaşı $7 \pm 4,3$ yaş (9 ay- 17 yaş), erkek hastalar için $7,1 \pm 4,2$ yaş ve kız hastalar için $6,7 \pm 4,5$ yaş idi. Hastaların tedavi bitiminden değerlendirmeye alındıkları ana kadar geçen süre tüm grupta ortalama $5,9 \pm 4$ yıl (2-16 yıl), erkek hastalar için $6 \pm 3,1$ yıl, kız hastalar için $5,8 \pm 4,6$ yıl idi. Hastalar tedavi bitiminden değerlendirmeye alındıkları

ana kadar geçen süreler için 2-5 yıl, 6-9 yıl ve >10 yıl olmak üzere 3 gruba bölündü. Hastaların cinsiyete göre yaşları ve tanı yaşları Tablo 3.1’de, kanser türü ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 3.2’de ve tedavi sonrası geçen süreye göre gruplandırılması tablo 3.3’te görülmektedir.

Tablo 3.1 Yaş ve tanı yaşına göre hastaların dağılımı (Ortalama \pm SD)

	Hasta sayısı	Yaş (yıl)	Tanı aldıkları yaş (yıl)
Erkek	44	15,4 \pm 4,8	7,1 \pm 4,2
Kız	26	14,9 \pm 4,9	6,7 \pm 4,5
Toplam	70	15,2 \pm 4,8	7 \pm 4,3

Tablo 3.2 Kanser türü ve cinsiyete göre hastaların dağılımı

	Kız	Erkek	Toplam
ALL	21	23	44
Hodgkin lenfoma	5	21	26
Toplam	26	44	70

Tablo 3.3 Tedavi sonrası geçen süreye göre dağılım

Geçen süre	n / %	%	ALL (n)	HL (n)
2-5 yıl	38 / 54,3	54,3	19	19
6-9 yıl	19 / 27,1	27,1	17	2
>10 yıl	13 / 18,6	18,6	8	5
Total	70 / 100	100	44	26

Hastaların risk grubuna göre aldıkları kemoterapi ve radyoterapi protokolleri değiştiğinden ALL-yüksek risk, ALL-orta risk, ALL-standart risk, HL-düşük ve HL-yüksek risk olmak üzere 5 grupta yapıldı (Tablo 3.4). Hastalara uygulanan protokollerdeki kemoterapi dozları farklı olduğundan, aldıkları tedavi protokollerine göre de gruplara ayrıldı (Tablo 3.5). Ek tablo 1’de hastaların kemoterapi sırasında aldıkları kümülatif dozlar verilmektedir.

Tablo 3.4 Hastaların risk gruplarına göre dağılımı

Risk Grupları	n	%
ALL-Yüksek	19	27,1
ALL-Orta	10	14,3
ALL-Standart	15	21,4
HL-düşük	14	20
HL-yüksek	12	17,1
Toplam	70	100

Tablo 3.5 ALL ve HL hastalarının aldıkları protokoller

Protokol	n	%
Güçlendirilmiş-BFM	23	32,9
Modifiye-BFM 86	21	30,0
Hodgkin lenfoma BFM-95	26	37,1
Toplam	70	100

Çalışmaya alınan 2 ALL hastasına remisyon sonrasında allojenik kemik iliği transplantasyonu (AKİT) yapılmıştı. Hastaların hiç biri total vücut ışınlaması almamıştı. AKİT uygulanan hastaların kemoterapi protokolleri ek tablo-1.3'de verilmektedir.

Hastalar sadece KT alanlar ve RT+KT alanlar olmak üzere gruplara ayrıldı. 44 ALL hastasının 23'ü (% 52.2) kranial RT almıştı, HL hastalarında RT oranı % 96,2 idi. Çalışmaya alınan hastaların % 68,6'sı RT almıştı, ancak RT aldıkları bölgeler farklı olduğundan hastalar gruplara ayrıldılar. Kranial RT alan hastaların tümü ALL, doğrudan boyun bölgesi ile batın ve aksilla gibi diğer bölgelere RT alan hastaların tümü HL hastasıydı. Hastaların dağılımı tablo 3.5, 3.6 ve aldıkları dozlar tablo 3.7'de verilmektedir.

Tablo 3.5 Kanser türü ve tedavi şekli

	KT +RT	KT
ALL (n: 44)	23	21
HL (n: 26)	25	1
Toplam (n:70)	48	22

Tablo 3.6 Radyoterapi uygulanan bölgeler

	n	%
Kranial	23	47,9
Doğrudan boyun bölgesi	23	47,9
Diğer bölgelere alanlar	2	4,2
Toplam	48	100

Tablo 3.7 Radyoterapi dozlarının dağılımı

Kranial	18 Gy (n:21)	14 Gy (n:1)	12 Gy (n:1)	
Doğrudan boyun bölgesi	15 Gy (n:2)	20 Gy (n:10)	25 Gy (n:3)	30 Gy (n:8)
Aksilla	20 Gy (n:1)			
Batın	25 Gy (n:1)			

3.2. Çalışma grubunun incelenmesi

3.2.1 Öykü

Tüm hastaların tiroid işlev bozukluğu açısından aile öyküsü alındı. Ailesinde birinci ve ikinci derece akrabalarında tiroid bezi hastalığı olan hastalar kaydedildi.

3.2.2 Fizik muayene

Hastalar sistem muayenesinin yanı sıra özellikle guatr açısından da değerlendirildi. Puberte değerlendirilmesi Tanner evrelemesine göre yapıldı, testis volümlerinin ölçümünde Prader orkidometresi kullanıldı. Boy ve tartı ölçümleri standart deviasyon skor (SDS) olarak ifade edildi. Boy ve tartı SDS hesaplamasında Türk çocuklarının normal standartları kullanıldı.

(SDS = $X - X^* / SD$ formülü ile hesaplanır. X: bireyin ölçümü, X*: toplumun o ölçüm için cinse ve yaşa göre ortalama değerini, SD: toplumun o ölçüm için ortalama standart deviasyonunu göstermektedir. Ortalama değer 0, alt ve üst normal değerler ise -2 ve +2'dir.)

3.3 Verilerin toplanması

Retrospektif başlayıp, prospektif ilerleyen kesitsel çalışmamızda Büyüme-Gelişme ve Endokrinoloji Bilim Dalı'ndan takipli olan (n:36) ve takibe yeni alınan (n:17) hastaların 2009-2010 tarihleri arasında yapılmış olan serum sT4,TSH tiroid antikor düzeyleri ve tiroid ultrasonu sonuçları dosyalarından kaydedildi. Yaşları 18'i geçmiş ve il dışında ikemat eden 17

hastanın kan örnekleri alınarak İ.T.F İç hastalıkları Merkez Biyokimya Lab.'da elektrokemilüminesans immunolojik yöntemle (ECLIA) çalışıldı. Değerleri normal aralıkta saptanmayan hastaların testleri 1 ay arayla ikinci kez tekrarlandı.

Serum sT4 ve TSH referans aralığı yaşa göre değişkenlik gösterdiğinden TSH ve sT4 düzeylerinin doğrudan alınması yerine hastalar sT4 ve TSH düzeyleri referans değerlere göre normal ve anormal olmak üzere gruplara ayrıldı. Serum TSH referans değerleri 2-6 yaş için 0,54-4,53 mIU/L, 7-11 yaş için 0,66-4,14 mIU/L, 12-19 yaş için 0,53-3,59 mIU/L arasında, serum sT4 referans değerleri 2-6 yaş için 11,0-22,5 pmol/L, 7-11 yaş için 11,6-21,5 pmol/L, 12-19 yaş için 12-20,6 pmol/L arasında idi. Serum Anti-TPO için 0-34 IU/ml, Anti-TG değerleri için 0-115 IU/ml arasındaki değerler normaldi.

Hastalar ALL ve HL olarak iki grupta incelendi ve her iki grup cinsiyet, tanı yaşı, tedavi bitiminden itibaren geçen süre, tiroid işlev bozukluğu, ailede tiroid hastalığı öyküsü, risk grupları ve aldıkları tedavi açısından değerlendirildi.

3.4 İstatistik Yöntemler

Veriler SPSS 17 programı ile değerlendirildi. Bağımsız oranların karşılaştırılması için Pearson ki-kare testi, bağımsız iki grubun ortalamasının karşılaştırılması için bağımsız örnekler t test kullanıldı, univariate testlerdeki anlamlı bulunan değişkenlerin karşılaştırılması için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Araştırma Haziran 2009 ile Ağustos 2010 tarihleri arasında yapıldı. Araştırma İ.Ü İ.T.F Etik kurulu tarafından Temmuz 2009'da onaylandı. (Etik kurul dosya no:2009/1847)

4.BULGULAR

AML, sütçocuğu ALL ve NHL hastaları sayıca az olduğundan çıkarıldıktan sonra 44 ALL (% 62.9) ve 26 HL (% 37.1) olmak üzere toplam 70 hasta (44 erkek, 26 kız) değerlendirilmeye alındı.

4.1 Hastaların genel dağılımı

Erkek ve kız hastalar yaş, tanı yaşı ve tedavi bitiminden itibaren geçen süre süre açısından karşılaştırıldıklarında anlamlı fark (t:-0,418 p: 0,67/ t:-0,375 p: 0,709 ve t:-0,219 p:0,827) bulunmadı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Hastaların yaş, tanı yaşı ve tedavi bitiminden itibaren geçen süre açısından dağılımı (Ortalama± SD)

	n	Yaş (yıl)	Tanı yaşı (yıl)	Geçen süre
Erkek	44	15,4 ± 4,8	7,1 ± 4,2	6,0 ± 3,7
Kız	26	14,9 ± 4,9	6,7 ± 4,5	5,8 ± 4,6
Toplam	70	15,2 ± 4,8	7 ± 4,3	5,9 ± 4,0

ALL hastalarının yaş ortalaması 15 ± 5,2 yaş (6-25 yaş) , HL hastalarının 15,5 ± 4,1 yaş (6-23 yaş) idi. ALL hastalarının tanı yaşı ortalaması 5,7 ± 3,7 yaş (9 ay- 15 yaş), HL hastalarının 9,3 ± 4,5 yaş (30 ay -17 yaş) idi. ALL ve HL hastalarının cinsiyete göre yaş dağılımları tablo 4.2 ve 4.3'te gösterilmektedir.

Tablo 4.2 ALL hastaların yaş dağılımı (Ortalama ± SD)

	n	Yaş (yıl)	Tanı yaşı (yıl)
Erkek	23	15,3 ± 5,3	5,8 ± 3,8
Kız	21	14,6 ± 5,1	5,2 ± 3,7
Toplam	44	15 ± 5,2	5,7 ± 3,7

Tablo 4.3 HL hastalarının yaş dağılımı (Ortalama ± SD)

	Hasta sayısı	Yaş (yıl)	Tanı yaşı (yıl)
Erkek	21	15,5 ± 4,3	8,5 ± 4,3
Kız	5	15,8 ± 3,9	12,8 ± 3,5
Toplam	26	15,5 ± 4,1	9,3 ± 4,5

4.2 Klinik bulgular

70 hastanın 36'sı (%51,4) endokrin polikliniğinden takipliydi. Diğer 34 (%48,6) hastanın endokrinolojik sorunlar açısından düzenli poliklinik takibi yoktu.

70 hastanın 57'si (36 erkek, 21 kız) pübertal dönemdeydi. Hastaların boy ortalaması 0,32 SDS, ağırlık ortalaması 0,186 SDS idi. Sırasıyla ortalama boy ve ağırlık ortalaması ALL'li hastalar için -0,24 ve 0,207, HL'lı hastalar için -0,54 ve 0,126 idi. Boy SDS'si -2'nin altında saptanan 5 hastanın (3'ü ALL, 2'si HL) sadece birinde (no:55) primer hipotiroidi saptandı. Bu hasta pübertal dönemde olup yaşı 15,3 yaş, kemik yaşı 13 yaş idi ve tiroid hormonu başlanmıştı.

Tüm hastaların tiroid muayene bulguları normaldi.

Hastaların yaşlarına göre tiroid hormon sonuçları normal ve anormal olanlar, tiroid antikor düzeyi negatif(normal) ve anormal(yüksek) olanlar tablo 4.4'te belirtildi.

Tablo 4.4 Tiroid hormonları ve antikorları

	sT4	TSH	Anti-TPO	Anti-TG
Normal	67	54	58	56
Anormal	3 (↓)	16 (↑)	1	3
Toplam	70	70	59	59

TSH düzeyi 16 hastada normal değerlere göre yüksekti ve bu hastalardan 2'sinde primer hipotiroidiye uygun şekilde sT4 düzeyi düşüktü. Diğer 14 hastanın sT4 düzeyi normal olduğundan, bu hastalar primer kompanse hipotiroidi olarak değerlendirildi. Bir hastada ise sT4 düşük olduğu halde TSH değerinde yükselme gözlenmemişti, bu olgu sekonder hipotiroidi olarak değerlendirildi. Primer hipotiroidi saptanan 5 no'lu hasta ile primer kompanse hipotiroidi saptanan 56 no'lu hastada aynı zamanda anti-Tg değerleri de yüksekti. 39 no'lu hastanın ise tiroid fonksiyonları normal, anti-TPO ve anti-Tg değerleri yüksekti. Tiroid hormon düzeyi normal olan 3 hastada ise tiroid USG'de nodül saptanmıştı. Hastaların sonuçları ek Tablo-2'de verilmiştir.

Tiroid işlev bozukluğu (TİB) olan hastalar ve tiroid hormon düzeyleri normal olup tiroid nodülü olan 3 hasta aynı başlık altında değerlendirildi (Tablo 4.5). Çalışmaya alınan 70 hastanın 21'inde (% 30) tiroid işlev bozukluğu saptanmış olup en sık gözlenen bozukluğun primer kompanse hipotiroidi (% 61) olduğu görüldü.

Tablo 4.5 Tiroid işlev bozuklukları

Tiroid işlev bozuklukları	n
Primer hipotiroidi	1
Primer hipotiroidi/otoimmün tiroidit	1
Primer kompanse hipotiroidi	13
Primer kompanse hipotiroidi/otoimmün tiroidit	1
Otoimmün tiroidit	1
Sekonder hipotiroidi	1
Tiroid nodülü	3
Toplam	21

4.2.1 ALL hastalarında tiroid işlev bozukluğu

ALL’li 44 hastanın 8’inde (% 18.8) tiroid işlev bozukluğu mevcuttu. ALL hastalarında tiroid işlev bozukluğu saptandığında ortalama geçen süre $6,8 \pm 5,3$ yıldır. Tablo 4.6’da ALL hastalarında görülen tiroid işlev bozuklukları ve ek tablo-2’de hastalara ait bilgiler verilmiştir.

Tablo 4.6 ALL hastalarında görülen tiroid işlev bozuklukları

Tiroid işlev bozuklukları	n
Primer hipotiroidi/otoimmün tiroidit	1
Primer kompanse hipotiroidi	4
Otoimmün tiroidit	1
Sekonder hipotiroidi	1
Tiroid nodül	1
Toplam	8

Primer hipotiroidi ve otoimmün tiroidit saptanan 5 no’lu hasta güçlendirilmiş-BFM + AKİT protokolu ve kranial RT almıştı. Hastanın ailesinde otoimmün hastalık öyküsü yoktu. Sekonder hipotiroidi saptanan 14 no’lu hastaya kemoterapi aldığı dönemde konvülsyon geçirmesi sebebiyle antiepileptik tedavi başlanmış ve devam edilmişti. Hastanın kranial RT öyküsü yoktu. Bu hastada hipotiroidinin tedavi kadar aldığı antiepileptiklere de bağlı olabileceği düşünüldü. Primer kompanse hipotiroidi saptanan 4 hastadan 3’ü (hasta n:18, 20, 43) modifiye BFM 86 protokolu almıştı ve kranial RT öyküsü yoktu, 34 no’lu hasta ise

modifiye-BFM 86 ve kranial RT almıştı. Otoimmün tiroidit saptanan 39 no'lu hastanın ailesinde guatr öyküsü olmasına rağmen otoimmün hastalık öyküsü yoktu, tedavi olarak güçlendirilmiş BFM + kranial RT almıştı. Tiroid nodülü saptanan 17 no'lu hastanın ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucunda papiller kanser şüphesi olduğundan hastaya tiroidektomi önerildi, bu hasta güçlendirilmiş BFM + kranial RT almıştı.

ALL hastaları tanı yaşı, tedavi sonrası geçen süre, cinsiyet ve aile öyküsü açısından karşılaştırıldıklarında tiroid işlev bozukluğu olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı fark gözlenmedi. (Tablo 4.7, 4.8, 4.9, 4.10)

Tablo 4.7 Tiroid işlev bozukluğu olan ALL hastalarının tanı yaşı ve geçen süre açısından tiroid işlev bozukluğu olmayanlarla karşılaştırılması

	n	Tanı yaşı (yıl)	Geçen süre (yıl)
TİB (-)	36	5,75 ± 3,75	6,39 yıl ± 3,90
TİB (+)	8	5 ± 3,6	6,88 yıl ± 5,35
T test		t: : 0,503 p: 0,61	t:-0,298 p:0,767

Tablo 4.8 ALL hastalarının geçen süre açısından gruplandırılarak karşılaştırılması

Geçen süre	TİB (+)	TİB (-)
2-5 yıl	4	15
6-9 yıl	2	15
>10 yıl	2	6
Total	8	36

Pearson ki-kare test p: 0,662

Tablo 4.9 Erkek ve kız ALL hastalarının tiroid işlev bozukluğu açısından karşılaştırılması

Cinsiyet	TİB (+)	TİB (-)	Toplam
Kız	3	18	21
Erkek	5	18	23
Toplam	8	36	44

Pearson ki-kare test p: 0,522

Tablo 4.10 Aile öyküsü olan ALL hastaları ile olmayanların tiroid işlev bozukluğu açısından karşılaştırılması

	TİB (+)	TİB (-)	Toplam
Aile öyküsü (+)	2	9	11
Aile öyküsü (-)	6	27	33
Toplam	8	36	44

Pearson ki-kare test p: 1,0

ALL hastaları risk grupları ve aldıkları kemoterapi protokollerine göre tiroid işlev bozukluğu açısından karşılaştırıldıklarında anlamlı bir fark gözlenmedi. (Tablo 4.11 ve 4.12) Kranial RT alan ve almayan ALL hastaları tiroid işlev bozukluğu açısından karşılaştırıldıklarında da anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 4.13).

Tablo 4.11 ALL hastalarının risk gruplarına göre karşılaştırılması

	TİB (+)	TİB (-)	Toplam
ALL-standart	4	11	15
ALL-orta	2	8	10
ALL-yüksek	2	17	19
Toplam	8	36	44

Pearson ki-kare test p:0,473

Tablo 4.12 ALL hastalarının protokollere göre karşılaştırılması

	TİB (+)	TİB (-)	Toplam
Güçlendirilmiş-BFM	3	20	23
Modifiye-BFM 86	5	16	21
Toplam	8	36	44

Pearson ki-kare test p:0,35

Tablo 4.13 Kranial RT alan ve almayan ALL hastalarının karşılaştırması

	TİB (+)	TİB (-)	Toplam
Kranial RT alanlar	5	18	23
RT almayanlar	3	18	21
Toplam	8	36	44

Pearson ki-kare test p:0,52

4.2.2 HL hastalarında tiroid işlev bozukluğu

26 HL hastasının 13'ünde (% 50) tiroid işlev bozukluğu mevcuttu. HL hastalarında tiroid işlev bozukluğu saptandığında ortalama geçen süre $5 \pm 3,8$ yıldır. Tablo 4.14'te HL hastalarında görülen tiroid işlev bozuklukları tablo 4.10'da ve tüm hastalara ait bilgiler ek-tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 4.14 HL hastalarında görülen tiroid işlev bozuklukları

Tiroid işlev bozuklukları	n
Primer hipotiroidi	1
Primer kompanse hipotiroidi	9
Primer kompanse hipotiroidi / otoimmün tiroidit	1
Sekonder hipotiroidi	0
Tiroid nodülü	2
Toplam	13

Tiroid işlev bozukluğu saptanan hastaların hepsi HL BFM-95 protokolu ve doğrudan boyun bölgesine RT almıştı. Primer hipotiroidi (no:55) ve primer kompanse hipotiroidi/ otoimmün tiroidit (no: 56) saptanan hastalar yüksek risk grubunda idi. Primer kompanse hipotiroidi saptanan 9 hastanın, 6'sı yüksek risk (no: 52,56,60,62,67,70) , 3'ü düşük risk (no: 51,57,64) grubunda idi. Tiroid nodülü saptanan 63 ve 65 no'lu hastalar ise düşük risk grubunda olup bu hastaların aile öyküsünde guatr mevcuttu. İki hastanın da ince iğne aspirasyon biyopsisi sonuçları selim karakterde idi. Yukarıda belirtilenlerin dışında bir hastada (no:54) ise tedavi bitiminden 1 sene sonra primer kompanse hipotiroidi saptanmış, hasta 1.5 sene tiroid hormonu kullanmış ve çalışmaya alınmadan 1.5 sene önce tiroid hormon tedavisi kesilmişti. Hastanın tiroid hormon düzeyleri normal olduğundan bu hasta tiroid işlev bozukluğu olan hastalar grubuna alınmadı.

HL hastaları tanı yaşı, tedavi bitiminden itibaren geçen süre, cinsiyet ve aile öyküsü açısından karşılaştırıldıklarında tiroid işlev bozukluğu olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 4.15, 4.16, 4.17,4.18).

Tablo 4.15 Tiroid işlev bozukluğu olan HL hastalarının tanı yaşı ve geçen süre açısından tiroid işlev bozukluğu olmayanlarla karşılaştırılması

	n	Tanı yaşı (yıl)	Geçen süre (yıl)
TİB (-)	13	10,3 ± 5,2	4,8 ± 3,9
TİB (+)	13	8,3 ± 3,4	4 ± 3,8
T test		t:-1,136 p: 0,26	t: 0,1 p: 0,921

Tablo 4.16 HL hastalarının geçen süre açısından gruplandırılarak karşılaştırılması

Geçen süre	TİB (+)	TİB (-)
2-5 yıl	10	10
6-9 yıl	1	0
>10 yıl	2	3
Total	13	13

Pearson ki-kare test p:0,549

Tablo 4.17 HL hastalarında cinsiyet ve tiroid işlev bozukluğunun karşılaştırılması

Cinsiyet	TİB (+)	TİB (-)	Toplam
Kız	2	3	5
Erkek	11	10	21
Toplam	13	13	26

Pearson ki-kare test p: 0,619

Tablo 4.18 Aile öyküsü olan HL hastaları ile olmayanların tiroid işlev bozukluğu açısından karşılaştırılması

	TİB (+)	TİB (-)	Toplam
Aile öyküsü (+)	3	5	8
Aile öyküsü (-)	10	8	18
Toplam	13	13	26

Pearson ki-kare test p: 0,395

HL hastaları risk gruplarına göre karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 4.19).

Tablo 4.19 HL hastalarının risk grupları açısından karşılaştırılması

	TİB (+)	TİB (-)	Toplam
Düşük risk HL	5	9	14
Yüksek risk HL	8	4	12
Toplam	13	13	26

Pearson ki-kare test p:0,116

HL hastalarının 1'i dışında tümü RT almıştı, hastaların 2 'si dışında tümüne RT doğrudan boyun bölgesine uygulanmıştı ve bu hastaların % 52'sinde tiroid işlev bozukluğu mevcuttu.

4.2.3 ALL ve HL hastalarının karşılaştırılması

ALL ve HL hastaları tiroid işlev bozukluğu açısından karşılaştırıldığında lenfoma grubunda tiroid işlev bozukluğu oranının daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.20). Tiroid işlev bozukluğu olan hastaların % 61,9'unu HL hastaları, % 38,1'ini ALL hastaları oluşturuyordu. Diğer yandan tiroid işlev bozukluğu ALL grubunda % 18.8, HL grubunda % 50 idi.

Tablo 4.20 ALL ve HL hastalarının tiroid işlev bozukluğu açısından karşılaştırılması

	TİB (+)	TİB (-)	Toplam
ALL	8	36	44
HL	13	13	26
Toplam	21	49	70

Pearson ki-kare test p:0,005

ALL ve HL hastalarında değişkenler açısından yapılan logistik regresyon analizinde RT uygulamasının tek anlamlı (p: 0,034) değişken olduğu görüldü.(Tablo 4.21 ve 4.22)

Tablo 4.21 ALL ve HL hastalarında regresyon analizi sonuçları

	df	P	OR	95 % Güven Aralığı	
				Düşük	Yüksek
Aile öyküsü	1	0,398	1,73	0,484	6,202
Cinsiyet	1	0,287	2,01	558	7,17
Radyoterapi	1	0,034	2,31	0,77	1,302

Tablo 4.22 Tiroid işlev bozukluğu saptanan hastaların kanser türü ve radyoterapiye göre dağılımı

	TİB (+)		TİB (-)		Toplam
	RT (+)	RT (-)	RT(+)	RT (-)	
ALL	5	3	18	18	44
HL	13	0	12	1	26

Hastalar RT aldıkları bölgeye göre tiroid işlev bozukluğu açısından karşılaştırıldıklarında en yüksek riskin doğrudan boyun bölgesine RT alan grupta olduğu görüldü (Tablo 4.23).

Tablo 4.23 Hastaların RT aldıkları bölgelere göre karşılaştırılması

	TİB (+)	TİB (-)	Toplam
RT almayanlar	3	19	22
Kranial RT	5	18	23
Doğrudan boyun bölgesine RT alanlar	13	10	23
Diğer bölgelere RT	0	2	2
Toplam (n)	21	49	70

Pearson ki-kare test p : 0,007

4.3 Tiroid USG bulgularının değerlendirilmesi

Tiroid USG'sinde bulgu saptanan 12 hastanın 3'ünde (no: 17,63,65) tiroid nodülü mevcuttu (Tablo 4.24). Üç hastaya da ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmıştı. İki hastada biyopsi sonucu selim hiperplastik nodül ile uyumlu idi. Diğer hastanın biyopsisi çalışmanın sonlanmasından 1 hafta önce yapılmıştı ve hastanın sonucu papiller kanser şüphesi ile uyumlu olduğundan tiroidektomi önerilmişti. Üç hastanın da tiroid hormon ve antikor düzeyleri

normaldi. Bu üç hasta dışında 28 no'lu hastanın sol lob boyutları azalmış, parenkim ekoları posterior kısımlarda heterojendi ve hipoekoik milimetrik psödonodüler alanlar mevcuttu. Bu hastanın tiroid hormon ve tiroid antikor düzeyleri normaldi. Diğer 7 hastanın (no: 47,49,51,52,56,57,62) parankim ekosu heterojendi ; 47 ve 49 no'lu hastaların tiroid hormon ve antikor düzeyleri normal, diğer hastaların sT4 düzeyleri normal, TSH düzeyleri yüksekti. Bunlardan 56 no'lu hastanın aynı zamanda anti-Tg değeri de yüksekti, 62 no'lu hastanın tiroid USG'sinde ek olarak hipoekoik milimetrik alanlar mevcuttu. Tiroid USG'da bulgu saptanan hastalardan ikisi ALL, diğer hastaların hepsi HL grubundaydı ve 28 no'lu hasta dışında tümünde RT öyküsü mevcuttu.

Tablo 4.24 Hastaların tiroid USG sonuçlarına göre gruplaması

	Tiroid USG	%
Normal	38	%76
Bulgu var	11	%24
Toplam	49	%100

4.4 Değerlendirmeye alınmayan hastalarda tiroid fonksiyonları

AML(n:5), süt çocuğu ALL(n:1) ve NHL (BL, n:3 ve ABHL, n:1) grubu hastaları sayıca az olduğundan ve istatikselsel olarak homojen bir dağılım göstermediklerinden çalışmaya alınsalar da değerlendirilmeye alınmadı.

AML hastalarının 3'ü erkek 2'si kızdı. Hastaların ortalama yaşı $12,4 \pm 4$ yaş, ortalama tanı yaşı $6,5 \pm 3,5$ yaş idi. AML-10 protokolu alan hastalar remisyona girdikten sonra üçüne AKİT, ikisine otolog KİT uygulanmıştı. Hastaların hiç biri RT almamıştı ve değerlendirilmeye alındıklarında geçen süre ortalama $2,8 \pm 0,44$ yıldır. Bir hastada saptanan TSH yüksekliği dışında diğer tüm hastaların tiroid hormon düzeyleri normal idi.

Süt çocuğu ALL ve NHL hastaları sadece kemoterapi tedavisi almışlardı ve tüm hastaların tiroid hormon düzeyleri normal idi.

5.TARTIŞMA

Modern tıptaki en önemli ilerlemelerden biri çocukluk çağı kanserlerinin etkin bir şekilde tedavi edilmesi olmuştur. Son 30 yılda, çocukluk çağı lösemi ve lenfomalarında 5 yıl sonunda sağ kalım oranı % 50'lerden % 90'lara kadar yükselmiştir. Tüm çocukluk çağı kanserlerinde 5 yıllık sağkalım % 70, ALL'de % 80, HL'da % 90'lara ulaşmıştır (5,6). Günümüzde, Amerika Birleşik Devletleri'nde 20-39 yaş arasındaki 640 kişiden biri çocukluk çağı kanseri sağkalanıdır(66).

Kanserden sağkalım oranları arttıkça, tedaviye bağlı geç yan etkilerin daha detaylı araştırılmasına ihtiyaç doğmuştur. Kanser tedavisi dinamik bir tedavi olup, yeni ilaçlar, tedavi dozları ve tedavi süreleri değiştikçe hastalarda uzun dönemde görülen yan etkiler de değişmektedir. Tedaviye başlangıç yaşı, tedavi süresi, tedavinin bitiminden sonraki süre ve cinsiyet yan etkilerin görülmesi açısından önemlidir. Neredeyse her üç hastadan ikisinde, uzun dönemde kanser tedavisine bağlı yan etkiler bildirilmektedir. Bu hastalarda geç dönemde nörolojik, kardiyak, pulmoner ve hematolojik-onkolojik sorunlar görülse de günümüzde endokrinolojik sorunlar ilk sırada yer almaktadır. Bunun en önemli nedeni kullanılan tedavi yöntemlerinin endokrin organlar üzerine olan toksik yan etkileri nedeniyle. Uzun dönemde kanserden sağ kalan hastalarda radyasyon, kemoterapi, cerrahi veya hastalığın kendisine bağlı % 40 oranında endokrinolojik yan etki bildirilmektedir(9,67).

Kanser sonrası görülen endokrinolojik yan etkiler çok değişkendir ; büyüme hormonu eksikliği, hipogonadotropik hipogonadizm, tiroid işlev bozuklukları, santral adrenal yetersizlik, hiperprolaktinemi, erken püberte, primer gonadal yetersizlik, osteoporoz, obezite vs. sayılabilir. Tiroid işlev bozuklukları geç endokrinolojik yan etkiler arasında önemli bir yer tutar. Çocukluk çağı lösemi ve lenfomalarında geç endokrin yan etki olarak görülen tiroid ile ilgili sorunlar sıklıkla primer veya sekonder hipotiroidi, hipertiroidi, tiroid nodülü ve tiroid kanseridir. Bunlar arasında en sık hipotiroidi görülür(5).

Çalışmamızda, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda 1993-2005 yılları arasında tedavi görmüş, tedavinin bitiminden itibaren en az 2 yıl geçmiş, yaşları 6-25 yıl arasında değişen, ulaşılabilen toplam 80 hasta kanser tedavisinin geç yan etkilerinden olan tiroid işlev bozuklukları açısından araştırıldı. Değerlendirmeye 70 hasta alındı. Hastaların 44'ü ALL, 26'sı HL hastası idi.

ALL hastalarının tanı aldığı yaş ortalaması $5,7 \pm 3,7$ yaş (9 ay- 15 yaş), HL hastalarının ise $9,3 \pm 4,5$ yaş (30 ay -17 yaş) idi. Hastalarımızın kız/erkek oranı ALL hastaları için 1:1.1 , HL hastaları için 1:4.1 idi. Literatüre bakıldığında ALL hastalarının en çok 2-6 yaşlar arasında zirve yaptığı görülür. Reiter ve ark.'nın 998 çocuk ALL hastasında yaptıkları çalışmada ortalama tanı yaşı 4.7 yaş (0-18) idi (68). HL yaşam boyu 3 kez zirve yapmaktadır. Biri 14 yaşın altında olmak üzere, diğeri 15-35 yaşları arası sonuncusu da 50 yaşından sonradır. Çocuklarda 5 yaş altında daha seyrek görülmekte ve 9-12 yaşları arasında sıklığı artmaktadır (23). Wilkinson ve ark., 1231 ALL ve 731 HL hastasını incelemişler ve kız/erkek oranını ALL için 1:1.3, HL için 1:4 olarak saptamışlardır (69). Çalışma grubumuzun verileri bu çalışmaların verileri ile benzer idi.

Yetmiş hastanın 36'sı (%51,4) endokrin polikliniğinden takipli idi. Diğer 34 hastanın (% 48,6) endokrin sorunlar açısından düzenli takibi yoktu. İsveç'ten Arvidson ve ark., çocukluk çağı kanserinden sağkalan 335 hastayla yaptıkları çalışmada, hastaların % 60'ının düzenli olarak takibe gitmediklerini, bunlarının % 42'sinin ise bir kez bile takibe gitmediğini bildirmişlerdir(70). Bizim çalışmamızda da hastalarımızın % 51,4'ü takipte, geri kalanları hastalar ise endokrinolojik sorunlar açısından düzenli takipte değildi.

Kanser hastalarında tedaviye bağlı olarak gelişen tiroid bozuklukları hipotalamus-hipofiz-tiroid ekseninin veya tiroid bezinin doğrudan etkilenmesi sonucunda oluşur. Bu etkileşim kemoterapi, radyoterapi veya cerrahi girişimlere bağlı olabilir. Çalışmamızda daha çok radyoterapi ve kemoterapinin tiroid işlev bozukluğu üzerine olan etkileri tartışılacaktır.

Kemoterapinin tedavi sırasında tiroid fonksiyonlarını etkilediğini gösteren bir çok çalışma mevcuttur. Van Santen ve ark. 19 kanser hastası ile yaptıkları çalışmada, hastaların % 90'nın bir veya daha fazla kemoterapi alırken tiroid hormon düzeylerinin değiştiğini ve $6-15 \text{ mg/m}^2$ deksametazon tedavisinin verildiği kürlerin % 22'sinde 'hasta ötiroid sendromu' geliştiğini göstermişlerdir(61). Ferster ve ark. 9 ALL hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, indüksiyon tedavisi sonrasında görülen sT4 ve T4 değerlerindeki düşüşe bağlı oluşan tiroid işlev bozukluğunun L-asparaginaz'a, geç intensifikasyon döneminde görülen düşük tiroglobulin ve T3 seviyelerinin glukokortikoidlere bağlı oluştuğunu bildirmişlerdir(57). Garnick ve ark. L-asparaginaz tedavisinin tiroid bağlayıcı globulin düzeylerini düşürdüğünü, serbest tiroid hormon düzeyleri değişmeden total T4'ün azaldığını göstermişlerdir (59). L-asparaginaz tedavisinin aynı zamanda geçici hipotalamik ve hipofizer hipotiroidi yaptığı bildirilmektedir (71). Sutcliffe ve ark. 1981 senesinde, radyasyon tedavisi almamış ve 6 kür

mekloratamin, vinblastin, prokarbazin ve prednizon tedavisi almış HL hastalarında tedavi bitiminden ortalama 35 ay sonra yaptıkları değerlendirmede % 44'nünde serum TSH düzeylerinde artış, % 6'sında ise sT4 düzeyinde düşme saptamışlardır(72). Van Santen ve ark. tedavi bitiminden itibaren 5 sene geçmiş ve remisyonunda olan, sadece kemoterapi almış 291 kanser hastasıyla yaptıkları çalışmada kemoterapinin tiroid işlev bozukluğunu arttırdığında dair bir kanıt saptamamışlardır (56). Van Beek ve ark. sadece MOPP protokolu(n=46) ve MOPP protokolu + radyoterapi almış (n=16) hastalarda yaptıkları çalışmada, sadece kemoterapi alan hastalarda kemoterapinin tiroid işlev bozukluğu üzerine bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir(73). Massimano ve ark. RT alan hastalara uygulanan kemoterapinin tiroid işlev bozukluğu için ek bir risk oluşturduğunu belirtmektedir (74). **Özetle kemoterapinin uygulandığı dönemde değişik şekillerde tiroid işlev bozukluğu yaptığı bilinmektedir. Ancak geç dönemde bazı çalışmalarda yan etkisi olmadığı bildirilirken, bazılarında sadece kemoterapinin bile tiroid işlev bozukluğu yaptığı, bazılarında ise sadece RT'nin yaptığı yan etkiyi arttırdığı bildirilmiş olup bu konu hala tartışmaya açıktır.** Çocukluk çağı kanserlerinde görülen geç yan etkilerin tartışıldığı bir çok makalede sadece RT'nin tiroid bezi üzerine olan etkilerinden bahsedilmektedir. (66,75-78) Yeung ve ark tiroid bezine doğrudan uygulanan RT dozu 25 Gy ve üzerinde olduğunda primer hipotiroidi, kraniyuma uygulanan 50 Gy ve üzerindeki dozlarda da primer, sekonder veya tersiyer hipotiroidi meydana geldiğini belirtmektedirler. Ayrıca bu vakalarda radyasyona bağlı tiroidit veya Graves hastalığı görülebileceği, geç dönemde ise tiroid nodülleri ve tiroid kanserinin gelişebileceği vurgulanmaktadır (71).

Çalışmaya aldığımız 70 hastanın 21'inde (%30) tiroid işlev bozukluğu saptandı. ALL hastalarının % 18.8'sinde, HL hastalarının %' 50'sinde tiroid işlev bozukluğu mevcuttu. Primer kompanse hipotiroidi her iki grupta ve toplamda en sık gözlenen tiroid işlev bozukluğu idi.

ALL hastalarında görülen tiroid işlev bozuklukları primer hipotiroidi, sekonder hipotiroidi, primer kompanse hipotiroidi, otoimmün tiroidit ve tiroid nodülü şeklinde idi. Otoimmün tiroidit saptanan 2 hastanın ailelerinde otoimmün hastalık öyküsü yoktu. Delvecchio ve ark. sadece kemoterapi almış ve tedavinin üzerinden ortalama 4.3 ± 3.2 sene geçmiş 84 ALL hastası ile yaptıkları çalışmada hastaların tümünün anti-Tg ve anti-TPO düzeylerini normal, 7'sinde (%8.3) TSH düzeylerini yüksek, hepsinde sT4 düzeylerini normal olarak saptamışlardı(79). Bizim çalışmamızda TSH yüksekliği 44 hastadan 5'inde (%11) saptanmıştı. Ancak bu hastaların 3'ünde de eş zamanlı kranial radyoterapi öyküsü vardı. Anti-

Tg düzeyleri yüksek saptanan 2 hastamız eş zamanlı 18 Gy kranial RT almıştı. ALL hastaları aldıkları kemoterapi protokollerine göre karşılaştırıldıklarında anlamlı fark saptanmamıştı.(p:0,101). Augmented-BFM protokolu alan hastaların biri dışında tümü yüksek risk olmalarına rağmen diğer gruplara göre daha fazla tiroid işlev bozukluğu göstermiyorlardı.

Hata ve ark., 18 Gy profilaktik radyoterapi almış 35 ALL hastasında geç yan etki olarak sadece 2 hastada TSH düzeyini anormal olarak saptamışlar ve hastaların hiçbirinde klinik olarak yan etki görülmediğini, kranial RT'nin sadece hafif hipofiz hormon anormalliğine neden olduğunu bildirmişlerdir(80). Lando ve ark. remisyonda olan ve tedavinin bitiminden itibaren en az 1 sene geçmiş 95 ALL'li çocukta yaptıkları çalışmada profilaktik kranial radyoterapinin hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenine bir yan etkisi olmadığını bildirmişlerdir (81). Pascalini ve ark. ise 10 ALL'li çocukta yaptıkları çalışmada, kraniospinal radyasyon tedavisi almış 6 hastanın 4'ünde primer kompanse hipotiroidi saptamıştır (82). Karaman, 93 ALL hastası ile yaptığı çalışmada ALL olgularının tiroid fonksiyonlarını kontrol grubu ile karşılaştırdığında, hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptamadığı gibi kranial RT alan ve almayan hastalar arasında da anlamlı bir fark bulmamıştır (83). Bizim çalışmamızda kranial radyoterapi alan ve almayan ALL hastaları tiroid işlev bozukluğu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p: 0,523). ALL tedavisinde kranial RT geçmiş yıllarda önemli bir tedavi uygulaması idi. Verilen dozlar 90'lı yıllardan önce 24 Gy iken daha sonra 18 Gy'e indirilmiştir (12). Çalışmamızdaki hastalardan 21'i 18 Gy, biri 16 Gy, biri 14 Gy RT almıştı ve 21 hasta kranial RT almamıştı. RT alanların 5'inde, almayanların ise 3'ünde tiroid işlev bozukluğu vardı. Yukarıda da belirtildiği gibi ancak 50 Gy ve üzerindeki rakamlarda anlamlı derecede tiroid işlev bozukluklarında artış beklenmektedir. Pascalini ve ark.nın çalışmasına katılan hastalar kranial ve spinal RT almıştı. Spinal RT alan hastalarda tiroid bezi doğrudan etkilendiğinden tiroid işlev bozukluğu beklenmelidir (82).

Çalışmamızda ALL hastalarında tanı yaşı, tedavi bitiminden itibaren geçen süre ve cinsiyet ile tiroid işlev bozukluğu görülme sıklığı arasında ilişki bulunmadı. Lando ve ark.'da 95 ALL'li çocuk ile yaptıkları çalışmada T4 ve TSH düzeyleri ile cinsiyet, hastaların tanı aldığı yaş ve çalışmaya alındıkları andaki yaşları arasında anlamlı bir bağlantı saptamamışlardır (81). Ancak Delvecchio ve ark. 84 ALL hastasında TSH yüksekliğini daha erken yaşta saptamışlardır (79). ALL hastalarında görülen tiroid işlev bozukluklarını zamanla ilişkilendirmek güçtür. Delvecchio daha erken dönemde görülür derken, Lando bir ilişki kuramamıştır. Bizim çalışmamızda tiroid işlev bozukluğunun tedavi bitiminden itibaren geçen

süre ile ilişkisi yoktu. Erken dönemde ortaya çıkabildiği gibi geç dönemde de görülebilmektedir.

HL hastalarında görülen tiroid işlev bozuklukları primer hipotiroidi, primer kompanse hipotiroidi, otoimmün tiroidit ve tiroid nodülü idi. Otoimmün tiroidit saptanan hastanın ailesinde otoimmün hastalık öyküsü yoktu ve tiroid işlev bozukluğu saptanan diğer hastalar gibi radyoterapi almıştı. Van Beek ve ark. geç endokrin yan etkileri araştırmak amacıyla 62 hastanın (46'sı sadece KT alan, 16'sı KT+ RT alan) TSH ve sT4 düzeylerine bakmışlar ve % 10 hastada tiroid işlev bozukluğu saptamışlardır. Bu arada tiroid işlev bozukluğu olan 6 hastadan 5'inin RT aldığı bildirilmiştir (73). Sklar ve ark. 1791 HL hastasında % 34 oranında tiroid işlev bozukluğu saptamışlardır. Bu çalışmaya katılan hastaların 1414'ü radyoterapi almıştı(63). Bizim çalışmamızda HL hastalarının 1'i haricinde tümü radyoterapi almıştı ve 25 hastanın 2'si dışında tümüne doğrudan boyun bölgesine RT uygulanmıştı. Doğrudan boyun bölgesine RT alanların % 56'sında tiroid işlev bozukluğu mevcuttu, tüm hastalarda ise tiroid işlev bozukluğu oranı % 50 idi. Bunun nedeni olasılıkla hasta grubumuzdaki radyoterapi oranının (% 96) hem Van Beek'in çalışmasına(% 25) hem de Sklar'ın çalışmasına(% 78) katılanlardan daha fazla olmasıdır. Bhatia ve ark. çalışmasında ise 89 hastanın 51'inde (% 60) hipotiroidi saptanmıştı. Bu hastaların bir tanesi dışında hepsinin radyoterapi öyküsü mevcuttu ve tümü doğrudan tiroid bölgesine radyoterapi almıştı (84). Metzger ve ark. 461 HL hastasında yaptıkları çalışmada ise hipotiroidi sıklığı % 43 olarak saptanmıştı (85). Bizim çalışmamızda da hipotiroidi görülme sıklığı % 42 olarak saptandı. Chow ve ark. 123 HL hastası ile yaptıkları çalışmada MOPP/ABV protokolu ve düşük doz radyoterapi(15 Gy) alanlarda hipotiroidi insidansını % 14 olarak saptamışlardır. Bu oranın bizim çalışmamızdan daha düşük olması bizim hastalarımızın 20-30 Gy arasında RT almalarına bağlı olabilir. Yine aynı çalışmada Chow ve ark. tiroid replasmanı gereken 14 hastanın 6'sının daha yüksek doz RT aldığı belirtilmiş ve bunlarda tiroid replasmanı gereken hasta oranının 15 Gy RT alanlara göre daha fazla olduğunu bildirmiştir (86). Devney ve ark. ise 28 HL hastasında tedavi bitiminden itibaren düzenli olarak tiroid fonksiyonlarına bakmışlar ve sadece KT almış olan dört hastada sorun saptamazken, KT+RT almış 24 hastanın 21'inde (%88) hipotiroidi saptamışlardır. İzlemede ise primer kompanse hipotiroidi saptanan 3 hasta ile primer hipotiroidi saptanan bir hastanın levotiroksin tedavisi gerekmeden değerlerinin normale döndüğünü bildirmişlerdir. Bizim de bir hastamıza HL tedavi bitiminden 1 sene sonra primer kompanse hipotiroidi nedeniyle tedavi başlanmış, 1,5 sene kullandıktan sonra kesilmiş ve izleminde tiroid hormon değerleri normal seyrettiğinden bu hasta değerlendirme anında tiroid

işlev bozukluğu olan hastalar grubuna alınmamıştır. Bu durum radyoterapi almış olan hastaların bazılarında tiroid hormon düzeylerinin geçici olarak değişebileceğini göstermektedir (87)

HL hastalarında tanı yaşı ve tedavi bitiminden itibaren geçen süre açısından tiroid işlev bozukluğu olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı fark yoktu. HL hastalarında tiroid işlev bozukluğu saptandığında tedavi bitiminden itibaren geçen ortalama süre $5,5 \pm 3,9$ yıldır. Bhatia ve ark. 89 HL hastasında yaptıkları çalışmada da tanı yaşı ve geçen süre ile tiroid işlev bozukluğunun ortaya çıkması arasında anlamlı bir fark bulmamışlardır. Bu çalışmaya alınan hastalarda tiroid işlev bozukluğunun ortaya çıkması için geçen süre 6 yıldır, ancak bu çalışmada tedavinin bitiminden itibaren değil, tedavinin başlangıcından itibaren geçen süre esas alınmıştır(84). HL tedavisi 6 ay-1 yıl arasında olduğundan hastalarda tiroid işlev bozukluğunun görüldüğü zaman bizim hasta grubumuzla benzerdi.

HL hastalarımızda tiroid işlev bozukluğu açısından cinsiyet farkı gözlenmedi. Metzger ve ark.nın çalışmasında 491 HL hastasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanmamış ve çalışmada tiroid işlev bozukluğu açısından en önemli risk faktörünün radyoterapi olduğu belirtilmiştir(85). Sklar ve ark. da 1791 hasta ile yaptıkları çalışmada radyasyon sonucu oluşan hipotiroidide cinsiyetin bir risk faktörü olmadığını vurgulamışlardır (63).

Çalışmamızda HL'li hastalarda düşük doz ve yüksek doz kemoterapi alanlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Benzer şekilde Van Beek ve ark. çalışmasında kemoterapinin tek başına tiroid fonksiyonları üzerine bir etkisi olmadığı görülmüştür(71). Metzger'in çalışmasında da hastalık evresi ve kemoterapi oranlarına göre tiroid işlev bozukluğu karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır (85).

ALL ve HL hastaları tiroid işlev bozukluğu açısından karşılaştırıldığında, tiroid işlev bozukluğunun HL'li hastalarda belirgin olarak daha fazla olduğu görüldü. **Logistik regresyon analizinde RT tek anlamlı değişken olarak saptandı.** ALL hastalarının % 53.2'si RT alırken, HL hastalarının % 96.2'si RT almıştı. ALL hastalarının aldığı RT kranial iken, HL hastaları doğrudan boyun bölgesine RT almaktaydı. **Hastalar radyoterapi aldıkları bölgelere göre olmayanlarla karşılaştırıldıklarında tiroid işlev bozukluğunun en yüksek oranda doğrudan boyun bölgesine RT alan hastalarda olduğu görüldü.** Miyoshi ve ark. çocukluk çağı kanserinden sağkalan 122 hasta ile yaptıkları çalışmada primer hipotiroidi saptanan 10 hastanın 9'unun çeşitli nedenlerle doğrudan boyun bölgesine RT aldıklarını belirtmişlerdir(88).

Crom ve ark., çocukluk çağı kanserlerinden sağkalım gösteren, baş ve boyun bölgesine RT almış 96 hastada USG ile görülen tiroid anormalliklerini araştırdıklarında hastaların % 44'ünde nonhomojen tiroid bezi saptanmış olup, bunun RT veya hastaların yaşının ilerlemesine bağlı olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada 96 hastanın 22'sinde (%23) tiroid nodülü saptanmıştır. Bir cm'in üzerinde soğuk nodülleri olan 6 hastaya biyopsi yapılmış ve sadece birinde papiller kanser tespit edilmiştir(89). Çalışmamızda tiroid USG'si olan 49 hastanın 7'sinde (%15) parankim ekojenitesi heterojen bulunmuştur. Parankimi heterojen saptanan bu hastalar boyuna RT almışlardır. Sklar ve ark. 1791 HL hastanın 146'sında(%8.5) tiroid nodülü saptamışlar ve tiroid nodülü olan hastaların 11'inde tiroid Ca tespit etmişlerdir(63). Çalışmamızda 26 HL hastasının 2'sinde (%7.6) tiroid nodülü mevcuttu ve ince iğne aspirasyon biyopsisi sonuçları selim karakterde idi. Kranial RT alan bir ALL hastasına tiroid nodül nedeniyle yapılan biyopsi sonucunda papiller Ca şüphesiyle tiroidektomi önerilmiştir. Somerville ve ark. çocukluk çağı kanserinden sağkalan 142 hasta ile yaptıkları çalışmada, doğrudan tiroid bezine RT alan 78 hastanın sadece 6'sında kanser teşhisi koyarken, tiroid bezinin doğrudan etkilenmediği ancak kranial RT gibi saçılım gösteren radyoterapi alan 65 hastanın 12'sinde tiroid kanseri saptamışlardır. Çalışmada tiroid kanseri riskinin, tiroid bezine doğrudan RT alan hastalar yerine boyuna saçılım gösteren RT alan hastalarda daha yüksek olduğu öne sürülmüştür (90). Bizim çalışmamızda görülen tek vakanın kranial RT'ye mi yoksa primer tiroid kanserine mi bağlı olup olmadığını söylemek güçtür. Diğer yandan parankimi heterojen bulunan vakaların ileride çıkabilecek patolojiler açısından izlenmesi gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

- 1) Çalışmaya alınan 70 hastanın 36'sı (%51,4) endokrin polikliniğinden takipli idi. Diğer 34 hastanın (% 48,6) endokrin sorunlar açısından düzenli takibi yoktu
- 2) Yetmiş hastanın 21'inde (%30) tiroid işlev bozukluğu saptandı. ALL hastalarının % 18.8'sinde, HL hastalarının %' 50'sinde tiroid işlev bozukluğu mevcuttu.
- 3) Tiroid işlev bozukluğu saptanan hastalarda primer hipotiroidi, sekonder hipotiroidi, otoimmün tiroidit, primer kompanse hipotiroidi ve tiroid nodülü görüldü. Tiroid nodülü olan bir hastaya papiller kanser nedeniyle tiroidektomi önerilmişti.
- 4) Çalışmamızda hem ALL hem de HL hastalarında tanı yaşı, tedavi bitiminden itibaren geçen süre, cinsiyet ve aile öyküsü ile tiroid işlev bozukluğu görülme sıklığı arasında ilişki bulunmadı.
- 5) ALL hastaları risk gruplarına ve aldıkları kemoterapi protokollerine göre tiroid işlev bozukluğu açısından karşılaştırıldıklarında anlamlı bir fark gözlenmedi. Kranial RT alan ve almayan ALL hastaları tiroid işlev bozukluğu açısından karşılaştırıldıklarında da anlamlı fark gözlenmedi.
- 6) HL hastaları risk gruplarına göre karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi. HL hastalarının 1'i dışında tümü RT almıştı, hastaların 2 'si dışında tümüne RT doğrudan boyun bölgesine uygulanmıştı ve bu hastaların % 52'sinde tiroid işlev bozukluğu mevcuttu.
- 7) ALL ve HL hastalarında değişkenler açısından yapılan logistik regresyon analizinde RT uygulamasının tek anlamlı değişken olduğu görüldü. Hastalar RT aldıkları bölgeye göre tiroid işlev bozukluğu açısından karşılaştırıldıklarında en yüksek riskin doğrudan boyun bölgesine RT alan grupta olduğu görüldü
- 8) İstatiksel değerlendirmeye alınmayan gruptan beş AML hastasının birinde saptanan TSH yüksekliği dışında diğer tüm hastaların tiroid hormon düzeyleri normal idi. Süt çocuğu ALL hastası ve NHL hastaları sadece kemoterapi tedavisi almışlardı ve tümünün tiroid hormon düzeyleri normal idi.

7. ÖNERİLER

Kanser tedavisi ile ölümün yenilmesi başarılıysa geç dönemde ortaya çıkan yan etkiler büyük bir sorun oluşturmaktadır. Maalesef bu sorunlar tedaviden hemen sonra görülebildiği gibi 20 yıl sonra da ortaya çıkabilmektedir. Yan etkilere erken dönemde müdahale edilmesi kişilerin sosyal ve fiziksel yaşamını olumlu şekilde etkileyecek ve morbiditenin azalmasına neden olacaktır. Bu nedenle hastaların görülebilecek sorunlar açısından daha iyi bilgilendirilmesi ve izlenmesi gerekmektedir. Bizim çalışmamızdaki düzenli takip oranı % 51.4 idi. Yurtdışındaki bazı merkezlerde olduğu gibi sadece geç dönemde görülen yan etkileri takip eden endokrinoloji uzmanı, hematoloji-onkoloji uzmanı ve psikologlardan kurulu bir ekip oluşturmak hem hastalar hem de izlem oranlarının artması açısından yararlı olacaktır. Tiroid işlev bozukluğunu değerlendirmek amacıyla kanser tedavisi görmüş her hastadan klinik bulguya bakılmaksızın düzenli olarak serum tiroid hormon ve tiroid antikoları , ayrıca özellikle kranial veya doğrudan tiroid bezine RT görmüş olanlardan düzenli tiroid USG istenmeli ve bu hastaların izlemi yaşam boyu devam etmelidir.

8. KAYNAKLAR

1. Ağaoğlu L. Lösemiler. Neyzi O, Ertuğrul T (ed) Pediatri kitabından, 4.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2010, s: 1355-1371.
2. Kutluk T. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi.Özkan A(ed) Pediatrik Onkoloji kitabından 1.baskı, İstanbul,Nobel Tıp Kitabevleri,2009,s:3-13.
3. Anak S. Lenfomalar.Neyzi O, Ertuğrul T (ed) Pediatri kitabından, 4.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2010, s:1373-1378.
4. Cairo MS and Bradley MD. Lymphoma. In Kleigman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds), Nelson Textbook of Pediatrics, 18th edition, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007, pp: 2123-2126.
5. Laurie E.Cohen. Endocrine late effects of cancer treatment. Endocrinol Metab Clin N Am 2005;34:769-789.
6. Poplack DG.Acute lymphoblastic leukemia. In:Pizzo PA, Poplack DG (eds). Principles and Practice of Pediatric Oncology 4th ed, Philadelphia 2000, pp: 489-544.
7. Ertem U, Duru F, Dağdemir A, Taçyıldız N, Pamir A, Akçayöz A, Uluoğlu O, Teziç T. Hodgkin's disease in 82 Turkish children diagnosed over a 10-year period: epidemiological, clinical, and histopathologic features and prognosis with prolonged chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol* 1997;14:359-66.
8. Irken G, Oren H, Gülen H, Duman M, Uçar C, Atabay B, Yılmaz S, Uysal K, Cevik N. Treatment outcome of adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 2002;81:641-5.
9. Meacham L. Endocrine Late Effects of Childhood Cancer. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2003;33:217-242.
10. Akı H. Akut Lösemilerin Patolojik Özellikleri. Özkan A(ed) Pediatrik Onkoloji kitabından 1.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2009, s:424-450.
11. Celkan T.Akut Lenfoblastik Lösemi. Özkan A(ed) Pediatrik Onkoloji kitabından 1.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2009, s:451-462.
12. Tubergen DG, Bleyer A. Leukemias. In Kleigman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds), Nelson Textbook of Pediatrics, 18th edition, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007, pp 2116-2123.
13. Çetingül,N. Akut Myeloid Lösemi. Özkan A(ed) Pediatrik Onkoloji kitabından 1.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2009, s:463-484.
14. Redner A. Leukemias. In Lanzkowsky P (ed) Manual of Pediatric Hematology and Oncology,4th edition, Amsterdam, Elsevier Academic Press,2005, pp:415-452.

15. Greaves M. Childhood leukemia : Backtracking its origins. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:307-8.
16. Bennett J, Catovsky D, Daniel M. French-American-British(FAB) Cooperative Group proposals for the classification of acute leukemias. *Br J Haematol* 1976;33:451-458.
17. Manera R, Ramirez I, Mullins J, Pinkel D. Pilot studies of species-specific chemotherapy of childhood acute lymphoblastic leukemia using genotype and immunophenotype. *Leukemia* 2000;14:1354-136.
18. Pui C-H, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med* 2006; 354:166-178.
19. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100:2292-302.
20. Çetingül,N. Akut Myeloid Lösemi. Özkan A(ed) *Pediyatrik Onkoloji kitabından* 1.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri,2009,s:463-484.
21. Hann IM, Stevens RF, Goldstone Ah, et al. Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and young adults with acute myeloid leukemia. Results of the Medical Research Council's 10 th AML trial (MRC AML 10). Adult and Childhood Leukemia Working Parties of the Medical Research Council. *Blood* 1997, 89:2311-2318.
22. Oğuz A. Hodgkin Dışı Lenfomalar. Özkan A(ed) *Pediyatrik Onkoloji kitabından* 1.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2009, s:583-604.
23. Yavuz G. Hodgkin Lenfoma. Özkan A(ed) *Pediyatrik Onkoloji kitabından* 1.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2009, s:543-578.
24. Lanzkowsky P, Karayalçın G.Hodgkin's Disease. In Lanzkowsky P (ed) *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*,4th edition, Amsterdam, Elsevier Academic Press,2005, pp:453-490.
25. Atlas M. Non-Hodgkin Lymphoma. In Lanzkowsky P (ed) *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*,4th edition, Amsterdam, Elsevier Academic Press,2005, pp:491-511.
26. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, et al. World Health Organisation Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press; 2001.
27. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from international Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392.

28. Cairo MS, Raetz E, Lim MS. et al. Review. Childhood and Adolescent Non-Hodgkin Lymphoma: New insight in Biology and Critical Challenges for future. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 753-769.
29. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-1.
30. Murphy SB, Fairclough DL, Hutchison RE, Berard CW. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood: an analysis of the histology, staging, and response to treatment of 338 cases at a single institution. *J Clin Oncol.* 1989;7:186-93.
31. Moore L,K. *Clinically Oriented Anatomy*, Baltimore, Williams&Wilkins,1992, pp:817-820.
32. Gönç E.N, Yordam N. Çocukluk ve Adolosanda Tiroid Hastalıkları. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S(ed) *Pediatric Endokrinoloji kitabından 1.baskı, Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, 2003, s:261-360.
33. Günöz H. Tiroid Bezi ve Hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (eds) *Pediatric kitabından*, 4.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2010, s: 1527-1547.
34. Lafranchi S. Thyroid Development and Physiology. In Kleigman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18 th Edition, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007, pp: 2316-2318.
35. Granner DK . Hypothalamic Hormones and Pituitary Hormones. Murray RK, Granner DK Mayes PA, Rodwell VW (eds). *Harper's Biochemistry*, Appleton&Lange, 1990, pp: 595-607.
36. Gordon DF, Sarapura DS et al. Thyroid-stimulating Hormone: Physiology and Secretion. In: De Groot LJ, Jameson JL (eds). *Endocrinology: Adult and Pediatric*, 6th edition, Philadelphia, Saunders and Elsevier Inc., 2010, pp: 1362-1383.
37. Weiss RE, Refetoff S. Thyroid function testing. In: De Groot LJ, Jameson JL (eds). *Endocrinology: Adult and Pediatric*, 6th edition, Philadelphia, Saunders and Elsevier Inc., 2010, pp: 1444-1492.
38. Huang SA. Hypothyroidism. In: Lifshitz F (ed) *Pediatric Endocrinology* 5th edition, New York, Informa Healthcare USA, 2007, pp: 405-413.
39. Hunter I, Greene SA, Manowitz NR, Mayor G, Rigdway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160:526-534.
40. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004; 363: 793-803.

41. Silva SA, Chagas AJ, Goulart EM, Silva GA, Marçal LV, Gomes MN, Alves VM. Screening for congenital hypothyroidism in extreme premature and/or very low birth weight newborns: the importance of a specific protocol. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23:45-52.
42. Yordam N, Ozon A, Alikasifoğlu A, Özgen A, Ceren N, Zafer Y, Simsek E. Iodine deficiency in Turkey. *Eur J Pediatr* 1999;158:501-505
43. WHO, UNICEF and ICIDD. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva. WHO publ, 2001, pp:1-107.
44. Hayles AB, Zimmerman D. Grave's disease in childhood. In Ingbar SH, Braverman LE, eds. *Werner's The Thyroid*, 5th edition, Philadelphia: JB Lippincott Co, 1986: 1412-1428
45. Dallas SD. Hyperthyroidism. In: Lifshitz F (ed) *Pediatric Endocrinology* 5th edition, New York, Informa Healthcare USA, 2007, pp: 415-442
46. Weetman AP. Graves disease. *N Eng J Med* 2000;343:1236-1247
47. Rivkees SA. Pediatric Graves' Disease: Controversies in Management. *Horm Res Paediatr* 2010;74:305-311.
48. Zimmerman D, Halac I. Thyroid Tumor's in Children. In: Lifshitz F (ed) *Pediatric Endocrinology* 5th edition, New York, Informa Healthcare USA, 2007, pp: 455-473.
49. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalance by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994; 154:1838-1840.
50. Pacini F, Stefania M, De Groot LJ. Thyroid Neoplasia. In: De Groot LJ, Jameson JL (eds). *Endocrinology: Adult and Pediatric*, 6th edition, Philadelphia, 2010, Saunders and Elsevier Inc., pp: 1669-1701.
51. Edgar AB, Morris EMM, Kelnar CJH, Wallace WHB: Long Term Follow-Up of Survivors of Childhood cancer. In Wallace WHB, Kelnar CJH (eds), *Endocrinopathy after childhood cancer treatment*. Endocr Dev. Basel, Karger, 2009, pp 159-180.
52. Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, Rubin F: Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Eng J Med* 1993;328:87-94.
53. Littey MD, Shalet SM, Beardwell CG, Robinson EL, Sutton ML: Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent. *Clin Endocrinol Oxf* 1989;31:363-373.

54. Darzy Ken.H, Shalet SM: Hypopituitarism following radiotherapy revisited. In Wallace WHB, Kelnar CJH (eds), Endocrinopathy after childhood cancer treatment. Endocr Dev. Basel, Karger,2009, pp 1-24.
55. Rose SR, Lustig RH, Pitukcheewanont P, Broome DC, byrghen GA, Li H, Hudson MM, Kun LE, Heideman RL: Diagnosis of hidden central hypotroidism in survivors of childhood cancer. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:4472-4479.
56. Van Santen HM, Vulsmas T, Dijkgraaf MG, Blumer RM et al. No damaging effect of chemotherapy in addition to radiotherapy on the thyroid axis in young adult survivors of childhood cancer. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:3657-63.
57. Ferster A, Glinöer D, Van Vliet G, Otten J: Thyroid function during L-asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukemia: difference between induction and late intensification. Am J Pediatr Hematol Oncol 1992;14:192-6.
58. Stuart NS, Woodroffe CM, Grundy R, Cullen MH: Long-term toxicity of chemotherapy for testicular cancer--the cost of cure. Br J Cancer 1990;61:479-84.
59. Garnick MB, Larsen PR. Acute deficiency of thyroid binding globulin during L-asparaginase therapy. N eng J Med 1979; 301: 252-253.
60. Heidemann PH, Stubbe P, Beck W Transient secondary hypothyroidism and thyroxine binding globulin deficiency in leukemic children during polychemotherapy: An effect of L-asparaginase. Eur J Pediatr 1981;136:291-295.
61. Van Santen HM, Thonissen N.M et al. Changes in thyroid hormone state in children receiving chemotherapy. Clinical Endocrinology 2005;62:250-257.
62. Grenier G, Van Sande J, Willems C et al. Effects of microtubule inhibitors and cytochalasin B on thyroid metabolism in vitro. Biochimie 1975;57:337.
63. Sklar C, Whitton J, Mertens A et al. Abnormalities of the thyroid survivors of Hodgkin's disease: Data from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3227-32.
64. Inskip PD: Thyroid cancer after radiotherapy for childhood cancer. Med Pediatr Oncol 2001;36:568-573.
65. Tucker MA, Jones PH, Boice JD Jr, Robison LL, Stone BJ, Stovall M, Jenkin RD, Lubin JH, Baum ES, Siegel SE et al. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. The Late Effects Study Group. Cancer Res 1991;51:2885-8.
66. Dickerman JD. The late effects of childhood cancer therapy. Pediatrics 2007;119:554-568.

67. Nandagopal R, Laverdiere C et al. Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology group. *Horm Res* 2008;69:65-74.
68. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and Conclusions of the multicentric trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994;84:3122-3133.
69. Wilkinson JD, Fleming LE et al. Lymphoma and lymphoid leukemia incidence in Florida children. *Cancer* 2001;91:1402-1408.
70. Arvidson J, Soderhall S et al. Medical follow-up visits in adults 525 years after treatment for childhood acute leukemia, lymphoma or Wilm's tumour. *Acta Paediatr* 2006;95:922-928.
71. Yeung SCJ, Chiu AC, Vassilopoulou-Sellin R, Gagel RF. The endocrine effects of nonhormonal antineoplastic therapy. *Endocr Rev* 1998;19:144-172.
72. Sutcliffe SB, Chapman R, Wrigley PF. Cyclical combination chemotherapy and thyroid function in patients with advanced Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol* 1981;9:439-448.
73. Van Beek RD, Van Del heuvel-Eibrink MM et al. Bone mineral density, growth and thyroid function in long-term survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy only. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1904-1909.
74. Massimano M, Gandola L, Seregini E et al. Thyroid iatrogenic sequelae after treatment of pediatric cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009;53:526-535.
75. Alvarez JA, Scully RE, Miller TL et al. Long-term effects of treatments for childhood cancers. *Current Opinion in Pediatrics* 2007;19:23-31.
76. Landier W, Bhatatia S. Cancer Survivorship : A pediatric Perspective. *The Oncologist* 2008;13:1181-1192.
77. Nandagopal R, Laverdiere C et al. Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology group. *Horm Res* 2008;69:65-74.
78. Gleeson HK, Shalet MS. Endocrine complications of neoplastic diseases in children and adolescents. *Current Opinion in Pediatrics* 2007;13:346-351.
79. Delvecchio M, Cecinati V, Brescia LP, Faienza MF, De Mattia D, Cavallo L, Santoro N. Thyroid function and thyroid autoimmunity in childhood acute lymphoblastic leukemia off-therapy patients treated only with chemotherapy. *J Endocrinol Invest*. 2010;33:135-9.

80. Hata M, Ogino I, Aida N, Saito K et al. Prophylactic cranial irradiation of acute lymphoblastic leukemia in childhood : Outcomes of late effects on pituitary function and growth in long-term survivors. *Int J Cancer* 2001;96:117-124.
81. Lando A, Holm K, Nysom K et al. Thyroid function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: the significance of prophylactic cranial irradiation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;55:21-25.
82. Pasqualini T, McCalla J, Berg S, Poplack DG, Rose SR, Nisula BC, Cassorla F. Subtle primary hypothyroidism in patients treated for acute lymphoblastic leukemia. *Acta Endocrinol* 1991;124:375-80.
83. Serap Karaman. Çocukluk çağı ALL'sinde tedaviye bağlı endokrin geç yan etkileri. İstanbul Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hast. A.B.D Hematoloji yan dal uzmanlık tezi. 2006 YÖK Tez no: 171651.
84. Bhatia Smita, Ramsay NKC, Bantle JP et al. Thyroid abnormalities after therapy for Hodgkin's disease in childhood. *The Oncologist* 1996;1:62-67.
85. Metzger ML, Hudson ML, Somes GW et al. White race as a risk factor for hypothyroidism after treatment for pediatric Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:1516-1521.
86. Chow LML, Nathan PC, Hodgson DC et al. Survival and late effects in children with Hodgkin's lymphoma treated with MOPP/ABV and low dose, extended field radiation. *J Clin Oncol* 2006;24:5735-5741.
87. Devney RB, Sklar CA et al. Serial thyroid function measurements in children with Hodgkin Disease. *J Pediatr* 1984;105:223-7.
88. Miyoshi Y, Ohta H et al. Endocrinological analysis of 122 Japanese childhood cancer survivors in a single hospital *Endocrine journal* 2008;55:1055-1063.
89. Crom DB, Kaste SC, Tubergen DG et al. Ultrasonography for thyroid screening after head and neck irradiation in childhood cancer survivors. *Medical and Pediatric Oncology* 1997;28:15-21.
90. Somerville HM, Steinbeck KS, Stevens G et al. Thyroid neoplasia following irradiation in adolescent and young adult survivors of childhood cancer. *MJA* 2002;176:584-587.

9. EK TABLOLAR

Ek Tablo 1. Kümülatif Dozlar

Ek Tablo 1.1 Güçlendirilmiş-BFM protokolu: kümülatif dozlar

Vincristine	84 mg / m ²
Daunorubisin	100 mg / m ²
L-asparaginaz	426000 U / m ²
Siklofosfamid	4 gr / m ²
ARA-C	2400 mg / m ²
6-Thioguanine	1680 mg / m ²
6-Merkaptopurine	11760 mg / m ²
Adriamisin	150 mg / m ²
Metothrexate	1560 mg / m ²
Deksametazone	1152 mg / m ²

Ek Tablo 1.2 Modifiye BFM-86: Kız ve erkek hastaları için kümülatif dozlar

	Kız	Erkek
Vincristine	43,5 mg / m ²	64,5 mg / m ²
Daunorubisin	100 mg / m ²	100 mg / m ²
L-asparaginaz	10800 U / m ²	10800 U / m ²
Siklofosfamid	3000 mg / m ²	3000 mg / m ²
ARA-C	1800 mg / m ²	1800 mg / m ²
6-Thioguanin	840 mg / m ²	840 mg / m ²
6-Merkaptopürine	12600 mg / m ²	17640 mg / m ²
Adriamisin	75 mg / m ²	75 mg / m ²
Metotreksat	540 mg / m ²	780 mg / m ²
Deksametazone	960 mg / m ²	540 mg / m ²

Ek Tablo 1.3 KİT alan hastalar için kümülatif dozlar

	Allojenik	Otolog
Siklofosfamid	120 mg / kg	4 gr / m ²
Busulfan	12,8 mg/kg	
Metotreksat	18 mg / m ²	

Ek Tablo 1.4 Hodgkin hastaları için kümülatif dozlar

Vincristin	12 mg -21 mg / m ²
Adriamisin	160 mg / m ²
Prokarbazin	3000-9000 mg / m ²
Prednizon	3000- 4200 mg / m ²
Etoposid	1000 mg / m ²
Siklofosfamid	2000-4000 mg / m ²

Ek Tablo 2. ALL ve HL hastalarının verileri

Hastalar	Cinsiyet	Yaş(ay)	Aile öyküsü	Boy(SDS)	Kilo (SDS)	Puberte	Kanser türü	Tanı yaşı (ay)
1	E	240	(-)	-1,9	-1,92	Pubertal	ALL	108
2	E	288	(+)	-0,8	-0,64	Pubertal	ALL	132
3	K	209	(-)	0,11	-0,30	Pubertal	ALL	120
4	E	91	(+)	1,60	2,10	Prepubertal	ALL	32
5	E	162	(-)	1,06	-0,39	Pubertal	ALL	120
6	K	216	(-)	-2,02	-0,74	Pubertal	ALL	144
7	K	192	(-)	-1,10	-0,06	Pubertal	ALL	24
8	E	137	(-)	-1,09	-0,60	Pubertal	ALL	24
9	E	187	(-)	-0,33	-0,24	Pubertal	ALL	72
10	K	72	(-)	-0,53	0,33	Prepubertal	ALL	23
11	K	168	(+)	1,12	3,00	Pubertal	ALL	36
12	K	120	(-)	0,53	-0,59	Pubertal	ALL	32
13	E	212	(-)	-0,55	0,35	Pubertal	ALL	72
14	K	168	(-)	-1,36	0,24	Pubertal	ALL	49
15	K	252	(-)	-1,68	0,65	Pubertal	ALL	180
16	K	132	(-)	-1,97	-1,09	Pubertal	ALL	72
17	K	240	(-)	0,42	0,26	Pubertal	ALL	13
18	K	123	(-)	-0,50	0,96	Pubertal	ALL	24
19	E	264	(+)	0,55	0,10	Pubertal	ALL	120
20	E	120	(-)	-0,71	-0,89	Prepubertal	ALL	28
21	E	91	(-)	1,34	0,26	Prepubertal	ALL	34
22	K	276	(-)	-1,51	-0,97	Pubertal	ALL	51
23	E	216	(-)	-2,66	-1,70	Pubertal	ALL	146
24	K	120	(+)	2,82	2,42	Pubertal	ALL	54
25	E	151	(-)	-0,94	-0,08	Prepubertal	ALL	96
26	K	193	(-)	0,00	-0,31	Pubertal	ALL	66
27	E	195	(+)	-0,90	-1,43	Pubertal	ALL	40
28	E	171	(-)	-0,47	-0,14	Pubertal	ALL	40
29	E	240	(+)	-1,98	-1,17	Pubertal	ALL	84
30	E	181	(-)	-1,33	0,27	Pubertal	ALL	36
31	K	124	(-)	2,82	4,01	Prepubertal	ALL	57
32	K	194	(-)	-0,16	-0,65	Pubertal	ALL	35
33	E	73	(+)	-1,54	0,29	Prepubertal	ALL	14
34	E	228	(+)	-2,14	1,07	Pubertal	ALL	108
35	K	252	(-)	-0,67	1,24	Pubertal	ALL	75
36	E	144	(-)	0,14	0,08	Pubertal	ALL	9
37	K	288	(-)	0,50	0,20	Pubertal	ALL	84
38	E	91	(-)	1,79	1,20	Prepubertal	ALL	31
39	E	240	(+)	1,03	0,00	Pubertal	ALL	33
40	K	168	(-)	1,60	0,03	Pubertal	ALL	108
41	K	91	(-)	-0,30	-0,41	Prepubertal	ALL	36

Hastalar	Cinsiyet	Yaş(ay)	Aile öyküsü	Boy(SDS)	Kilo (SDS)	Puberte	Kanser türü	Tanı yaşı (ay)
42	E	300	(-)	0,71	1,39	Pubertal	ALL	168
43	E	216	(-)	-1,10	-0,21	Pubertal	ALL	84
44	K	115	(+)	1,34	3,23	Prepubertal	ALL	60
45	E	204	(+)	-0,30	0,17	Pubertal	HL	132
46	E	171	(+)			Pubertal	HL	132
47	E	72	(-)	-0,11	0,24	Prepubertal	HL	37
48	E	228	(+)			Pubertal	HL	192
49	K	126	(-)	-2,15	-1,43	Pubertal	HL	96
50	E	228	(+)	-0,71	0,22	Pubertal	HL	180
51	E	276	(+)			Pubertal	HL	156
52	E	171	(-)	0,11	1,61	Pubertal	HL	102
53	K	216	(-)	-0,50	-0,53	pubertal	HL	183
54	E	264	(-)			Pubertal	HL	96
55	E	185	(-)	-3,96	-2,21	Pubertal	HL	132
56	E	252	(-)			pubertal	HL	48
57	E	116	(-)	0,21	0,56	Prepubertal	HL	53
58	E	228	(-)	-0,87	2,78	Pubertal	HL	192
59	E	180	(+)			pubertal	HL	132
60	E	156	(-)	0,22	-0,10	pubertal	HL	124
61	E	204	(-)			Pubertal	HL	48
62	E	96	(-)			Pubertal	HL	41
63	E	180	(+)	-1,54	-0,67	Pubertal	HL	45
64	K	216	(-)			Pubertal	HL	156
65	E	141	(+)	0,30	-0,59	Pubertal	HL	106
66	E	192	(-)			Pubertal	HL	30
67	K	156	(-)	2,02	2,64	Prepubertal	HL	132
68	K	240	(-)	1,34	0,5	Pubertal	HL	204
69	E	216	(-)	-2,90	-0,96	Pubertal	HL	65
70	E	168	(-)	0,15	-0,21	Pubertal	HL	120

Hastalar	Geçen süre	Risk	Tedavi Protokolu	Radyoterapi	RT Gy	KİT
1	3 yıl	Orta	Mod-BFM	Kranial	18	(-)
2	11 yıl	Yüksek	Aug-BFM	Kranial	18	(-)
3	7 yıl	Yüksek	Aug-BFM	Kranial	18	(-)
4	3 yıl	Standart	Mod-BFM	(-)	(-)	(-)
5	2 yıl	Yüksek	Aug-BFM	Kranial	18	(+)
6	2 yıl	Yüksek	Aug-BFM	(-)	(-)	(+)
7	11 yıl	Standart	Mod-BFM	(-)	(-)	(-)
8	6 yıl	Yüksek	Aug-BFM	Kranial	18	(-)
9	6 yıl	Yüksek	Aug-BFM	Kranial	18	(-)
10	3 yıl	standart	Mod-BFM	(-)	(-)	(-)
11	8 yıl	Orta	Aug-BFM	(-)	(-)	(-)
12	6 yıl	Yüksek	Aug-BFM	(-)	(-)	(-)

13	8 yıl	Yüksek	Aug-BFM	Kranial	18	(-)
14	10 yıl	Standart	Mod-BFM	(-)	(-)	(-)
Hastalar	Geçen süre	Risk	Tedavi Protokolu	Radyoterapi	RT Gy	KİT
15	4 yıl	Yüksek	Aug-BFM	(-)	(-)	(-)
16	2 yıl	Standart	Mod-BFM	(-)	(-)	(-)
17	16 yıl	Yüksek	Aug-BFM	Kranial	18	(-)
18	6 yıl	Standart	Mod-BFM	(-)	(-)	(-)
19	9 yıl	Yüksek	Mod-BFM	Kranial	18	(-)
20	5 yıl	Standart	Mod-BFM	(-)	(-)	(-)
21	2 yıl	Yüksek	Aug-BFM	Kranial	14	(-)
22	16 yıl	Orta	Aug-BFM	Kranial	18	(-)
23	2 yıl 6 ay	Yüksek	Aug-BFM	(-)	(-)	(-)
24	3 yıl 6 ay	Standart	Mod-BFM	(-)	(-)	(-)
25	2 yıl	Orta	Aug-BFM	Kranial	12	(-)
26	8 yıl	Yüksek	Mod-BFM	Kranial	18	(-)
27	10 yıl	Yüksek	Aug-BFM	Kranial	18	(-)
28	7 yıl	Orta	Mod-BFM	(-)	(-)	(-)
29	10 yıl	Yüksek	Aug-BFM	Kranial	18	(-)
30	8 yıl	Standart	Mod-BFM	Kranial	18	(-)
31	3 yıl	Standart	Mod-BFM	(-)	(-)	(-)
32	9 yıl	Yüksek	Aug-BFM	Kranial	18	(-)
33	2 yıl	Orta	Aug-BFM	(-)	(-)	(-)
34	7 yıl	Orta	Mod-BFM	Kranial	18	(-)
35	12 yıl	Yüksek	Mod-BFM	Kranial	18	(-)
36	9 yıl	Yüksek	Aug-BFM	Kranial	18	(-)
37	15 yıl	Orta	Aug-BFM	Kranial	18	(-)
38	2 yıl	Standart	Mod-BFM	(-)	(-)	(-)
39	14 yıl	standart	Aug-BFM	Kranial	18	(-)
40	3 yıl	Orta	Mod-BFM	(-)	(-)	(-)
41	2 yıl 6 ay	Standart	Mod-BFM	(-)	(-)	(-)
42	8 yıl	Yüksek	Aug-BFM	Kranial	18	(-)
43	8 yıl	Standart	Mod-BFM	(-)	(-)	(-)
44	2 yıl	Standart	Mod-BFM	(-)	(-)	(-)
45	5 yıl	Evre 2 A	HL BFM-95	Boyun	30	(-)
46	2 yıl 6 ay	Evre 3 B	HL BFM-95	Boyun	20	(-)
47	2 yıl	Evre 3 B	HL BFM-95	Boyun	20	(-)
48	2 yıl 6 ay	Evre 2 A	HL BFM-95	Boyun	32	(-)
49	2 yıl	Evre 3 B	HL BFM-95	Aksilla	20	(-)
50	3 yıl	Evre 4 B	HL BFM-95	Boyun	20	(-)
51	3 yıl	Evre 2 A	HL BFM-95	Boyun	30	(-)
52	5 yıl	Evre 3 A	HL BFM-95	Mediasten+ Batın	70	(-)
53	2 yıl	Evre 2 A	HL BFM-95	Mediasten	30,6	(-)
54	8 yıl	Evre 3 B	HL BFM-95	Boyun	30	(-)
55	3 yıl	Evre 3 B	HL BFM-95	Boyun	20	(-)
56	15 yıl	Evre 3 A	HL BFM-95	Mantle	15	(-)
57	4 yıl	Evre 2 A	HL BFM-95	Boyun	20	(-)

58	3 yıl	Evre 2 A	HL BFM-95	Mediasten	20	(-)
59	3 yıl 6 ay	Evre 2 A	HL BFM-95	Boyun	25	(-)
Hastalar	Geçen süre	Risk	Tedavi Protokolu	Radyoterapi	RT Gy	KİT
60	2 yıl	Evre 3 Bs	HL BFM-95	Boyun	20	(-)
61	12 yıl	Evre 2A	HL BFM-95	Batın	25	(-)
62	4 yıl	Evre 3 B	HL BFM-95	Mantle	20	(-)
63	10 yıl	Evre 2 B	HL BFM-95	Boyun	15	(-)
64	4 yıl	Evre 2 A	HL BFM-95	Boyun	30	(-)
65	2 yıl	Evre 2B	HL BFM-95	Boyun	20	(-)
66	12 yıl	Evre 2 B	HL BFM-95	(-)	(-)	(-)
67	2 yıl	Evre 3BS	HL BFM-95	Boyun	20	(-)
68	2 yıl	Evre 2B	HL BFM-95	Boyun	30	(-)
69	11 yıl	Evre 2A	HL BFM-95	Boyun	25	(-)
70	3 yıl	Evre 3B	HL BFM-95	Boyun	20	(-)

Hastalar	sT4 (pg/ml)	TSH (mIU/L)	Anti-TPO (IU/L)	Anti-Tg (IU/L)	Tiroid USG	Bulgu	TİB
1	15,6	6,7	6	11	(+)	Normal	(+)
2	14,2	1,59	5	10	(-)		(-)
3	15,3	2,15	5	10	(+)	Normal	(-)
4	15,1	3,78	5	10	(-)		(-)
5	11,1	5,88	21,84	714,9	(+)	Normal	(+)
6	17,1	2,99	8,12	10	(-)		(-)
7	16	1,35	10,73	10	(+)	Normal	(-)
8	16,7	1,66	5	10	(+)	Normal	(-)
9	13,6	2,46	5	10	(+)	Normal	(-)
10	15,5	1,89	18,32	32,11	(+)	Normal	(-)
11	14,3	3,2	5	10	(-)		(-)
12	14,1	1,5			(-)		(-)
13	15,1	1,59	8,46	10	(+)	Normal	(-)
14	9,8	2,4	5	10	(+)	Normal	(+)
15	15	1,72	6,48	11	(-)		(-)
16	18,7	2,4	5	10	(-)		(-)
17	15,4	1,16	5	10	(+)	(+)	(+)
18	16,3	4,46	9,62	10	(+)	Normal	(+)
19	14,3	2,37	5	17	(+)	Normal	(-)
20	15,94	5,47			(+)	Normal	(+)
21	17,9	2,77	20,49	22,39	(+)	Normal	(-)
22	15,1	1,57	10	5	(-)		(-)
23	17,4	1,32			(-)		(-)
24	14,8	1,08	5	10	(-)		(-)
25	17,4	1,66	7,2	11	(+)	Normal	(-)
26	19,8	3,1	10,15	16,55	(-)		(-)
27	12,4	3,67			(+)	Normal	(+)
28	15,9	2,39	5	10	(+)	(+)	(-)
29	14,5	1,52	5	12,7	(+)	Normal	(-)

30	16,7	1,66			(+)	Normal	(-)
31	16,5	3,12	5,6	16,79	(+)	Normal	(-)
Hastalar	sT4	TSH	Anti-TPO	Anti-Tg	Tiroid USG	Bulgu	TiB
33	16,2	2,27			(-)		(-)
34	13,4	4,37	5	14,3	(-)		(+)
35	14,8	2,84	5	15,9	(+)	Normal	(-)
36	16,6	1,32	7,64	10	(-)		(-)
37	16,4	1,24			(-)		(-)
38	15,2	3,31	17,6	10	(-)		(-)
39	19,2	2,41	399	126	(+)	Normal	(+)
40	16,1	3,18	5	10	(-)		(-)
41	13,8	3,2	5	10	(-)		(-)
42	14	2,48	5	10	(+)	Normal	(-)
43	14,7	4,51	5	10	(+)	Normal	(-)
44	15,2	3,76	8,87	10	(-)		(-)
45	18,8	3,33	7,07	11	(+)	Normal	(-)
46	13,1	1,83	5	11	(-)		(-)
47	13,2	3,34			(+)	(+)	(-)
48	12,6	2,22	5	10	(+)	Normal	(-)
49	17,2	3,8	6,22	10	(+)	(+)	(-)
50	17	1,82	6,11	12,26	(+)	Normal	(-)
51	13,8	5,21			(+)	(+)	(+)
52	12,7	4,88	5	10	(+)	(+)	(+)
53	13,6	2,4	13	11,26	(+)	Normal	(-)
54	14,1	5,1			(+)	Normal	(+)
55	11	4,1	5	10	(+)	Normal	(+)
56	18,4	6,85	14,09	387,6	(+)	(+)	(+)
57	17,2	3,78			(+)	(+)	(+)
58	15,9	3,73	5,38	11,82	(+)	Normal	(-)
59	16,2	2,73	5	8,2	(+)	Normal	(-)
60	16,1	5,76	5	10	(+)	Normal	(+)
61	16,2	2,04	6	10	(+)	Normal	(-)
62	14,9	7,51	5	10	(+)	(+)	(+)
63	16	3,16	5	10	(+)	(+)	(+)
64	15,3	4,71	5	78	(+)	Normal	(+)
65	15,5	2,43	5	10,88	(+)	(+)	(+)
66	16,1	3,05	5	10	(-)		(-)
67	13,5	5,87	5	10	(+)	Normal	(+)
68	12,49	2,49	5	12,12	(+)	Normal	(-)
69	16,8	3,68	5	10	(+)	Normal	(-)
70	14,8	6,24	5,18	10	(+)	Normal	(+)

10.ÖZGEÇMİŞ**Esra Devecioğlu
(2010)**

- İş Adresi : İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı 34390, Çapa/İstanbul
- İş Tel : 0 212 414 20 00/ 31641
- Ev Adresi : Ataköy 9.Kısım A-8 A Kapısı D:6 Bakırköy/İstanbul
- Ev Tel : 0 212 560 03 69
- Cep Tel : 0 532 372 85 88
- D.Tarihi : 13.10.1979
- D. Yeri : İstanbul
- Ortaokul-Lise : 1990-1998 Saint-Benoit Fransız Lisesi
- Üniversite: 1998-2004 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
İngilizce Bölümü
- Y. Lisans : 2005-halen İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
- Yabancı Dil: İyi derecede Fransızca, İyi derecede İngilizce

ULUSAL VE ULUSLAR ARASI KONGRE ÖZETLERİ VE YAYINLAR

- 1- Devecioglu O, Anak S, Atay D, Aktan P, Devecioglu E, Ozalp B, Saribeyoglu E. Pediatric acute lymphoblastic leukemia complicated by secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis.Pediatr Blood Cancer. 2009 Sep;53(3):491-2
- 2- Tamay Z, Akcay A, Kilic G, Peykerli G, Devecioglu E, Ones U, Guler N.Corrosive poisoning mimicking cicatricial pemphigoid: Munchausen by proxy. Child Care Health Dev. 2007 Jul;33(4):496-9
- 3- Esra Devecioğlu, Bahar Çalışkan, Ayper Somer, Nuran Salman Zona Zoster'in Nadir Komplikasyonu: Ramsay Hunt Sendromu 31. Pediatri Günleri, 14-17 Nisan 2009, İstanbul, P 18